



F. S. G. 1890

JANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTOR DRIVE
PALO ALTO, CALIF 94304



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152023_0018

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

THÈSE

N°

565

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-Pierre LIEVRE

né le 4 Janvier 1931 à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 1963

PROBLEMES POSES PAR LES MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES
OBSERVEES AU COURS DES LEISHMANIOSES VISCERALES.

Président : Mr. LAVIER, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS.V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-Pierre LIEVRE

né le 4 Janvier 1931 à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 1963

PROBLEMES POSES PAR LES MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES
OBSERVEES AU COURS DES LEISHMANIOSES VISCERALES.

Président : Mr. LAVIER, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS.V

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN **Léon BINET.**

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } **Gaston CORDIER**
2^e ASSESSEUR } **Paul CASTAIGNE**

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LEGER (L.)
	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	GATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GASTAIGNE (P.)
	MILLIEZ (P.)
	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{	BOUR (H.)
		LHERMITTE (F.)
		PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) GHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOUREH (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAILLET Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	PLAS (F.) BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Carcinologie	LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURRY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MCHÉAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOUENEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)	Pathologie médicale	LAFOURCADE (J.) LEPEROU (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Electro-Radiologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hématologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Histologie	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Hydrologie	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Hygiène	ALBAHARY (C.) PERTUISSET (B.) LAPRESLE (J.)		
Maladies infectieuses	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Médecine légale	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Médecine du travail			
Neuro-chirurgie			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	{ BARRES (G.) DEJOURS (P.)		{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physiologie	{ pr. s. ch. DURAND (J.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
	{ GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)		{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Physique médicale	{ CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Stomatologie	
	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère,

dont les sacrifices m'ont permis
de terminer mes études de médecine.

A mon père,

qui a su m'encourager à poursuivre mes études.

A ma femme

A mon oncle L. G A L L I E

A ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur L A V I E R
Professeur de Pathologie exotique à la
Faculté de Médecine de Paris

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
En hommage respectueux.

A mon Maître, le Professeur Agrégé J. S C H N E I D E R

Qui m'a inspiré le sujet de ce travail
Et m'a précieusement guidé dans sa réalisation
Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude
pour son enseignement irremplaçable.

A mon Maître le Docteur J. L. D A N E L

Médecin Chef de service à l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye

Il m'a enseigné la médecine

Qu'il soit assuré de ma plus profonde

reconnaissance et de mon dévouement le plus

respectueux.

A Monsieur le Docteur Paul LARGET

Chirurgien Chef de service à l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye

Avec mon plus profond respect, je lui voue
toute ma reconnaissance, pour l'enseignement
que j'ai reçu de lui de 1960 à 1962.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris.

Au Professeur B R U M P T

I - INTRODUCTION

II - LES FAITS IRREFUTABLES OU L'ON TROUVE LES LESIONS CUTANÉES AU COURS DES LEISHMANIOSES VISCÉRALES

a - Leishmaniose cutanée post-Kala-Azar

b - Lésion cutanée primaire du Kala-Azar

c - Observations récentes :

1 - ANDRE-BRUMPT-JACOB-PASSELECQ

2 - SYMMERS

3 - RANQUE-PICARD-DEPIEDS-ROCHE-RANQUE

4 - SATI-ALI

III - Y-A-T-IL UNITE OU PLURALITE ? ARGUMENTS DUALISTES ET UNICISTES.

Caractéristiques différentielles des Leishmanioses

1 - Caractères parasitologiques :

a - Morphologie

b - caractères culturels

c - pouvoir pathogène

d - réactions sérologiques

2 - Caractères épidémiologiques

IV - DISCUSSION ET CONCLUSIONS

V - BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

Les Leishmanioses humaines, sont actuellement divisées en 2 grands groupes cliniques.

- 1 - Les Leishmanioses viscérales, connues sous le nom de KALA-AZAR.
- 2 - Les Leishmanioses cutanées etcutanéo-muqueuses, dont la plus connue dans nos pays est le "Bouton d'Orient".

La plupart des auteurs semblent, aujourd'hui, estimer que les différentes leishmanioses sont dues à 3 espèces parasitaires différentes :

LEISHMANIA DONOVANI : responsable de toutes les variétés de leishmanioses viscérales.

LEISHMANIA TROPICA : responsable du Bouton d'Orient.

LEISHMANIA BRASILIENSIS : agent pathogène de la leishmaniose forestière américaine.

Mais d'autres auteurs établissent des subdivisions : E. BRUMPT, distingue, dans le cas des leishmanioses viscérales, trois espèces : leishmania donovani, dans le cas du KALA-AZAR Indien, Chinois et Soudanais ; leishmania infantum, dans le cas du KALA-AZAR Méditerranéen ; leishmania chagasi dans le cas du KALA-AZAR américain.

Les auteurs russes, en particulier KOJEVNIKOV, ont distingué cliniquement et expérimentalement, deux variétés de leishmanioses cutanées dans le TURKESTAN mais aucune distinction d'espèce parasitaire particulière n'a découlé de leurs travaux.

II - LES FAITS IRREFUTABLES OU L'ON TROUVE DES LESIONS CUTA- NEES AU COURS DES LEISHMANIOSES VISCERALES.

La distinction clinique entre leishmanioses cutanées et leishmanioses viscérales est évidemment des plus fructueuses et rend compte de la majorité des faits observés ; cependant, appliquée d'une façon trop rigide, il est certains aspects des phénomènes pathologiques qu'elle risquerait de laisser échapper. En particulier on a relevé certains faits irréfutables, qui démontrent la possibilité de lésions cutanées au cours des leishmanioses viscérales.

a - La leishmaniose cutanée post-Kala-Azar. Divers auteurs indiens principalement, ont mis en évidence, au cours de l'évolution tardive de leishmanioses viscérales, même traitées, des lésions cutanées importantes. Ils ont nommé ces lésions : "Leishmanioses cutanées Post-Kala-Azar"

BRAHMACHARI (5) fut l'un des premiers à les décrire :

" Il s'agit d'une leishmaniose survenant après la guérison d'un Kala-Azar"

L'auteur note que cette affection n'a été retrouvée qu'en Inde mais, que des recherches soigneuses devaient permettre de la retrouver dans tous les pays où sévit le Kala-Azar.

" Les lésions sont constituées par des taches erythémateuses ou dépigmentées, des nodules, des papules. On trouve rarement des leishmanias dans les taches, alors qu'elles sont abondantes dans les deux autres types de lésions. On peut voir des parasites inclus dans les mélanophores cutanées, dans les cellules constituant les parois des néovaisseaux du tissu granuleux, dans les monocytes, dans les polynucléaires neutrophiles et les cellules géantes".

La raison de cette persistance des leishmanias dans la peau, après leur éradication des organes profonds, l'auteur l'explique par une résistance des germes trouvant un abri dans les lésions cutanées après avoir été expulsés des viscères par les anticorps de l'immunité.

C.H. WEYNON ne partage pas cette opinion :

"Il est curieux d'imaginer un tel mouvement actif des leishmanias qui sont des germes absolument immobiles ; on pourrait plutôt voir dans leur présence au sein des tissus cutanés, des germes ayant élu domicile dans la peau depuis le moment de l'infestation. Les leishmanias ne se comportent pas comme des rats quittant un navire !"

Différents auteurs publient des observations de malades présentant des lésions similaires. La première observation a été rapportée par SEN GUPTA, PANJA et BANERJEE. (52)

"Il s'agit d'un jeune homme de 18 ans ayant présenté 10 ans avant un Kala-Azar. Traité et guéri de ses poussées fébriles; il présenta 18 mois après des lésions dépigmentées de la face et du corps. Une reprise du traitement amena une légère amélioration ; 18 mois plus tard, les nodules étaient remplacés par des taches déprimées. Au cours de l'examen du malade, on mit en évidence 3 types de lésions :

1 - des taches dépigmentées, siégeant sur la face, le tronc, et la muqueuse palatine.

2 - des lésions nodulaires, au niveau du menton, sur le tronc, sur les organes, génitaux externes.

3 - des taches déprimées, plus sombres que les tissus environnant siégeant autour de la bouche, sur les joues et les paupières.

Les prélèvements et les frottis pratiqués à partir des lésions nodulaires, montrèrent la présence de leishmanias. Les tests de Mantoux, les réactions de Wasserman, de Kahn, se révélèrent négatifs.

Les biopsies pratiquées à partir de ces nodules, montrèrent à l'examen histologique, les réactions suivantes :

1 - un épaissement des couches profondes de l'épiderme par ailleurs intact.

2 - des papilles dermiques aplaties avec des plages de tissu granuleux différemment vascularisées.

3 - des cellules de Langhans en grandes quantités sans leishmanias. Dans les autres foyers granuleux les cellules étaient surtout des histiocytes, des lymphocytes, des cellules plasmatiques.

4 - une prolifération des fibres collagènes."

Les auteurs remarquent que la présence de foyers tuberculoïdes, et la prolifération excessive du tissu fibreux sont inhabituelles dans les coupes histologiques des lésions de leishmaniose cutanée post-kala-azar.

CHU-T-S (10) cite un cas particulier :

" Il s'agit d'un chinois de Tiensin qui a présenté pendant 20 jours, une poussée fébrile. Cette fièvre prolongée a eu lieu assez longtemps avant l'examen pratiqué par les 2 auteurs. L'interrogatoire a retrouvé, peu après cette attaque fébrile, l'apparition sur un avant-bras, d'une plaque rouge sombre de la taille d'une pièce de monnaie ; (on ne sait rien de plus sur les débuts de la maladie).

Au moment du premier examen, c'est-à-dire 23 ans plus tard, on remarque : des taches rosées sur la face, de tendance extensive, devenant peu à peu de petites tumeurs. Sept ans après les tuméfactions s'étendent à la tête, qui en est entièrement couverte : ce sont de petites tuméfactions rouges douces à la palpation, élastiques, hémisphériques, variant de la taille d'un pois à celle d'une noix, bien enchâssées dans le derme, et confondues avec lui.

On note également des petites masses tumorales qui pendent du menton comme des grappes de raisins, et des lobes de l'oreilles comme des pendules. Le cuir chevelu et les sourcils sont très dégarnis. Les extrémités, le tronc, et la région périnéale sont libres, ainsi que les paumes, les plantes, et les plis cutanés.

Sur la langue et le palais, on trouva plusieurs plaques pourprées, de même que sur les conjonctives. Ces lésions sont apparues très progressivement.

Les muqueuses du rhinopharynx et du larynx, ainsi que celles des bronches et de l'oesophage, sont le siège d'une infiltration et de nodules ; des plaques sont également mises en évidence sur la muqueuse rectale.

Il n'y aurait pas de signes évidents d'atteinte viscérale.

L'examen histologique du prélèvement pratiqué à partir d'un nodule montre :

- un épiderme aminci, et une infiltration cellulaire dense, dans le derme. Infiltration à cellules diverses : surtout des lymphocytes, des cellules réticulaires, des fibroblastes, et quelques cellules plasmocytes. La surface infiltrée est bien vascularisée par un grand nombre de vaisseaux capillaires. Les follicules pileux, et les glandes sudoripares ne montrent pas d'évolution dégénératives ni de destruction.

- d'innombrables petits organismes ovalaires, morphologiquement indifférenciables de *leishmania donovani*, sont mis en évidence dans le cytoplasme des mononucléaires, mais, sans s'y confiner exclusivement.

Ce malade est traité par le néo-Stibosan, et au bout de trois mois on peut voir, une certaine diminution de toutes les lésions tuméfiées et une raréfaction des leishmanias dans ces lésions. Une photographie du malade montrait : "Une masse ressemblant à une coquille de noix", dans laquelle il était difficile de reconnaître un visage humain. Plusieurs cas semblables de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar ont été rencontrées dans l'Inde, mais, même dans ce pays, ils sont relativement rares".

SEN-GUPTA (46) , publie une étude générale sur la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar, à propos de mille cas observés.

SEN-GUPTA et BHATTACHARJEE (48), ont étudié particulièrement l'Histopathologie de la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar. Ils décrivent :

1 - des lésions dépigmentées de l'épiderme qui montrent une altération du pigment dans la couche basale, une infiltration en flôts granulomateux, avec histiocytes et lymphocytes.

2 - des lésions érythémateuses, à peu près identiques, mais où l'infiltration s'étend en hauteur avec tendance à la coalescence des foyers formés d'une couronne de lymphocytes entourant des histiocytes, le tout noyé dans l'oedème.

3 - des lésions nodulaires où l'épiderme est très mince et aplati composé seulement de quelques couches cellulaires. Les granulations pigmentaires y sont réduites, les cellules réticulaires absentes, mais il n'y a pas de solution de continuité au sein des couches qui contiennent

des granules denses composées d'Histiocytes, de plasmocytes, de cellules géantes. Des vaisseaux néoformés s'étendent vers la couche basale de l'épiderme, sans épaissement de l'intima. Des parasites ont été retrouvés dans les trois types de lésions, sur des préparations colorées à l'hématoxyline.

Le problème des leishmanioses cutanées post-Kala-Azar, s'est également posé en Chine. CHUTS, le premier, parle des leishmanioses avec manifestations cutanées muqueuses inhabituelles.

CHEN, TZU-TA ; CHEN, PANG-MU et LI ; LEE-SHIH (9) publient les observations de deux cas :

"Le premier cas, traité en Août 1946, pour un kala-azar, fait une rechute évidente en mars 1947. Les premiers nodules faciaux, apparaissent en Mai 1947. Au mois de septembre on assiste à une extension nodulaire, non ulcérée, avec érythème, gagnant toute la face, et lui donnant un aspect léonin : ce qui entraîne d'abord l'administration d'un traitement anti-lépreux. On note en outre, des nodules sur le périnée, les fesses, le scrotum, ainsi que sur les muqueuses buccales, pharyngées et nasales. A l'examen des nodules, de nombreuses leishmanias sont retrouvées ainsi que dans les sécrétions nasales, l'exsudat conjonctival et dans la lymphe des ganglions épitrochléens. Mais la ponction de la rate et celle de la moelle osseuse restent négatives.

Un traitement à l'Uréastibamine est institué : il entraîne une diminution de taille de quelques nodules ; mais peu de temps après ils subissent une nouvelle croissance. Une reprise du traitement alors une disparition graduelle de tous les nodules, l'érythème est plus long à disparaître.

Le deuxième cas, est celui d'un malade atteint de Kala-Azar, traité puis guéri. Cinq ans après, il y a apparition d'un érythème facial et de nodules faciaux. Trois ans plus tard, on peut voir quelques nodules disséminés sur la face, le cou, la poitrine. On institue un traitement par le Pentostam, sans résultats. Après un délai d'une semaine une reprise du traitement est également un échec. Un nouveau délai de 15 jours précède un troisième traitement. Cette fois, les nodules diminuent

de volume et parfois disparaissent. Trois mois plus tard, les nodules ont complètement disparu.

Les auteurs expliquent cette disparition des nodules, par le traitement intensif à l'antimoine, et que ce même traitement appliqué au Kala-Azar primitif, responsable, aurait évité l'apparition des complications cutanées.

WU, CHENG et CHIEN (63), étudiant : "Les progrès réalisés dans l'étude du Kala-Azar en Chine populaire", déclarent, dans leur étude sur les manifestations cutanées des atteintes à leishmania donovani :

"Les premiers cas de manifestations cutanées dues à leishmania donovani, furent observées en 1936, et, 25 cas ont été décrits au cours de ces dernières années, observés dans cinq provinces. Six cas auraient été traités dans un délai de six mois à trois ans, avant l'apparition des lésions cutanées.

La plupart des sujets montraient des lésions cutanées et viscérales coexistantes, certains malades présentant, ou non, divers signes cliniques, en particulier, fièvre et splénomégalie.

Les lésions cutanées se manifestent surtout par des atteintes de type nodulaire atteignant surtout la face, les oreilles, les bras, le thorax, le dos, les cuisses, les organes génitaux externes, la partie supérieure des jambes. Parfois des lésions atteignent les muqueuses buccales.

Les parasites étaient facilement mis en évidence dans les frottis pratiqués à partir des lésions.

L'étiologie et la pathogénie de ces lésions cutanées sont encore inconnues et, leur explication nécessitera encore de nombreuses recherches.

HOU-TSUNG, CH'ANG, CHUNG-HUEI-LAN, HOLIEN-YN et WEN-HSIN-CHIN (23), étudient les mêmes problèmes.

"Avant la libération trois cas de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar, ont été rapportés. Dans ces dernières années, 25 cas. Dans la plupart de ces cas, les lésions cutanées étaient de type nodulaire, analogues aux lésions lépreuses. La forme à type d'acné, vient directement après dans l'ordre des fréquences ; elle peut-être facile-

-ment distinguée de l'acné commune et de l'acné rosacée. Neuf cas de leishmaniose cutanée furent découverts à Ch'üchow (Hopeï) au cours d'une seule inspection. Il semble que ce type de leishmaniose se voit plus fréquemment qu'on ne le supposait."

En France, DESTOMBE (15), a étudié l'anatomie pathologique des lésions de la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar. Cet auteur définit le Kala-Azar comme une réticulo-endothéliose viscérale à *leishmania donovani* ; mais dans quelques cas, dit-il, il apparaît après un délai variable, des symptômes cutanés très résistants à la thérapeutique, et qui constituent la "Leishmaniose cutanée post-Kala-Azar". Le siège des lésions est avant tout la face. Les localisations et les caractères de ces lésions sont les mêmes que celles de la lèpre lepromateuse. L'auteur signale qu'on peut voir parfois des lésions semblables dans les atteintes à *Leishmania brasiliensis*.

Histologiquement, déclare l'auteur, leishmaniose cutané post-Kala-Azar, et lèpre lepromateuse sont très semblables ; elles montrent :

- 1 - un épiderme atrophique, des papilles absentes.
- 2 - un derme inflammatoire, infiltré par des histiocytes vacuolaires
- 3 - pas de névroses
- 4 - absence de bacilles de Hansen après coloration au Ziehl-Nielsen, dans le cas de la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar.
- 5 - mais, dans ce même cas, présence de leishmanias mises en évidence par coloration au Giemsa.

Donc la lèpre lepromateuse et leishmaniose cutanée post-Kala-Azar montrent toutes deux :

Une réaction cellulaire identique, une multiplication du germe dans les lésions, un état général conservé. Le pouvoir pathogène de *leishmania donovani* dans la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar, serait abolie ; mais, exceptionnellement, on peut voir des rechutes viscérales ou des Kala-Azar, apparaissent dans l'entourage d'un sujet porteur de

de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar. Et l'auteur conclut ainsi :

"C'est dans l'hôte et son milieu qu'il faut rechercher les causes de variations du comportement des germes".

L'auteur apporte les mêmes conclusions à l'étude des variations cliniques des leishmanioses cutanées.

BRAHCHACHARI (6), décrit un cas de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar d'un type particulier. On sait que, dans la plupart des cas les lésions sont de type nodulaire, non ulcéré, ou à type de taches érythémateuses et dépigmentées ; mais, l'auteur cite un cas de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar de type ulcéreux.

"Il s'agit d'un hindou hospitalisé pour une leishmaniose cutanée. Ce malade avait été traité et guéri, deux ans auparavant, d'un Kala-Azar. Cas inhabituel, on retrouvait à l'examen en plus des lésions nodulaires, des lésions ulcéreuses, ainsi qu'un érythème facial et une ichtyose du tronc et de l'abdomen."

COLE (12), la même année, cita cinq cas de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar, chez des individus habitant la région située au Nord du lac Rudolp, et qui ne présentaient que des lésions papulo-nodulaires.

Telle est la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar. Si, dans la plupart des cas, elle ne représente pas un type de lésion mettant en danger la vie du malade, ni même déterminant une gêne fonctionnelle appréciable, c'est surtout l'aspect esthétique du sujet atteint qui est déplorable.

Mais c'est dans le domaine de l'épidémiologie que la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar prend toute son importance. En Asie, en effet, sauf en quelques régions de Chine, il est admis qu'il n'existe aucun réservoir de virus animal, de la leishmaniose viscérale, à l'inverse du bassin méditerranéen où le Chien est jusqu'ici considéré comme le principal réservoir de virus. Ce sont les lésions de la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar, et principalement celles du type nodulaire, bourrées de leishmanias, qui représenteraient pour la plupart des auteurs un réservoir de virus idéal où viendraient puiser les phlébotomes.

Il faut faire une place à part aux cas signalés par PRATA et PIVA (40). Ces auteurs auraient observé la présence de leishmanias dans une peau apparemment normale de malades atteints de Kala-Azar, car il ne s'agit plus ici à proprement parler de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar mais cette constatation si elle n'est pas le fait qu'un cas rare et isolé peut avoir une signification épidémiologique.

b - La lésion cutanée primaire du Kala-Azar.

La leishmaniose cutanée post-Kala-Azar ne constitue pas la seule catégorie de manifestations cutanées observées au cours des leishmanioses viscérales. En particulier, certains auteurs ont mis en évidence une lésion primaire de la leishmaniose viscérale, siégeant sur la peau.

MIRZOLIAN (34), est l'un des premiers à en faire mention : "Après avoir découvert des papules contenant des leishmanias, sur la face d'un enfant qui, plus tard, fit un Kala-Azar, on a supposé qu'il s'agissait d'une lésion primaire de leishmaniose viscérale".

Après deux années de recherche l'auteur pense que le Kala-Azar peut-être diagnostiqué plusieurs mois avant l'apparition des premiers symptômes, par la découverte d'une ou plusieurs petites papules de la taille approximative d'une tête d'épingle, siégeant sur la face des malades. Ces papules par la suite, augmenteraient de volume (jusqu'à la taille d'une lentille environ), elles prendraient alors une teinte plus foncée, puis disparaîtraient quelques mois après en laissant des taches dépigmentées.

Les parasites seraient présents dans les papules et dans les taches.

L'auteur pense que la possibilité d'une infection mixte est exclue et que les papules représentent le siège de l'inoculation.

KIRK (27), identifiant trois types de maladies leishmaniennes (bouton d'orient, Kala-Azar, leishmaniose cutanéomuqueuse-américaine) écrit, à propos du Kala-Azar, que l'existence d'une lésion cutanée primaire de la maladie devient évidente : lésion, qui, écrit-il, au lieu d'être suivie d'une guérison spontanée laissant une immunité,

est au contraire, suivie d'une tendance à la généralisation, sous la forme d'un Kala-Azar typique.

A propos de la Leishmaniose cutanéomuqueuse, KIRK estime que la maladie se conduit comme un bouton d'Orient. Une lésion primaire guérissant spontanément dans les cas favorables, et suivie d'une atteinte des muqueuses rhino-pharyngées, de la même façon qu'un Kala-Azar indien ou soudanais apparemment guéri, peut développer une leishmaniose cutanée post-Kala-Azar. L'auteur écrit, par la suite : "On peut définir clairement ces trois types de maladies mais les formes de transition ne sont pas rares. Par exemple : pour le cas du bouton d'Orient, il apparaît évident, que, dans quelques cas, l'infection n'est pas strictement limitée à la peau ; certains symptômes suggérant une infection généralisée ont été remarqués. Au cours de Kala-Azar des leishmanias sont fréquemment retrouvées dans le mucus nasal et les amygdales".

Après avoir comparé l'aspect des lésions muqueuses rhino-pharyngées avec celui des lésions de la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar, l'auteur écrit que, au Soudan, il a rencontré un certain nombre de cas où les trois principaux types d'atteinte leishmanienne étaient intriqués, se fondant ensemble, ou se succédant, à tel point qu'il était parfois difficile de définir un cas précis, comme étant une lésion primaire de Kala-Azar, une lésion de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar. C'est seulement en se basant sur des observations couvrant une longue période, que le diagnostic a pu être porté dans ces cas difficiles.

L'auteur explique ces phénomènes par la multiplicité des espèces leishmaniennes, espèce possédant une virulence variable ; les différences entre deux espèces étant bien connues, mais les différences entre deux variétés d'une même espèce étant minimes.

Avant d'étudier les observations récentes que nous avons signalées, il faut citer les auteurs yougoslaves décrivant un cas de "leishmaniose mixte". Comme le fait remarquer le commentateur de l'article en question, ce cas est tout à fait similaire aux "formes mixtes" décrites par KIRK au Soudan, et que cet auteur interprète comme étant le résultat d'atteintes par des leishmanias de diverses espèces ou variétés.

Des auteurs yougoslaves : GVOZDENOVIC, M. NIKULINE, E. ZEC, N. KOSORIC, D ; et MILADINOVIC, Z (20), décrivent des formes particulières à leur pays :

" En Yougoslavie, on a reconnu qu'il existe les formes viscérales et cutanées des leishmanioses ; mais, jusqu'à présent aucun exemple de forme cutané-muqueuse ou mixte n'avait été observé. Le cas décrit ici est un remarquable exemple de ces formes mixtes réunissant les atteintes viscérales de la maladie, avec des lésions cutané-muqueuses, comme dans les cas décrits au Soudan par KIRK .

La malade en question était une petite fille de 20 mois, du district de Sarajevo. Elle présentait une hépato-splénomégalie, et l'on notait des ulcérations extensives de la narine droite, ainsi que des lésions aux commissures des lèvres.

Des parasites du genre leishmania étaient présents dans toutes les lésions et, après la mort, retrouvées dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Deux Hamsters dorés, furent successivement infestés avec le matériel issu de l'exsudat des ulcérations.

La découverte de cette curieuse association dans un pays où la leishmaniose est un évènement rare, soulève la difficile question des rapport entre les trois principales espèces, réunies en une seule, comme l'aurait admit KIRK (28). L'opinion qui prévalut fut qu'il existe différentes variétés de leishmanias qui ont des affinités propres pour des tissus différents, et que, la leishmaniose sud-américaine est bien distincte de la forme bucco-nasale du soudan, dans la première, la peau, les ganglions lymphatiques, puis les muqueuses peuvent être touchées, mais jamais les organes internes. Dans la forme soudanaise, les organes internes sont atteints aussi bien que la peau, et les muqueuses.

C'est pourquoi KIRK (28) conclut que cette leishmaniose soudanaise est une forme altérée de Kala-Azar. Beaucoup d'auteurs, CHUNG (11) par exemple, et ses collaborateurs (WENG et coe : ibid ; 1954, V : 51, 533) et KIRK et SATI (IBID : 1940, v 37, 771), ont trouvé des leishmanias intradermiques dans les cas de Kala-Azar. Certains pensent que ces formes mixtes constituent une démonstrations à l'appui de la théorie uniciste des leishmanioses.

Dans le cas présentement cité, l'évolution de la maladie aurait été tellement rapide, que la date de l'infestation ne put-être connue avec exactitude. Mais le fait que la splénomégalie ne dépassait que de 5 centimètres le niveau du sternum, fait supposer que cette date n'était pas éloignée. Dans la forme infantile, la splénomégalie, en effet, domine le tableau clinique."

Expérimentalement, certains auteurs ont provoqués chez l'homme, des lésions cutanées, par inoculation de leishmanias vivantes c'est le cas de SEN GUPTA et DAS GUPTA (50)

" Une culture de leishmania donovani, pratiquée à partir d'un prélèvement de moelle osseuse du tibia chez un enfant malade, fut inoculée à l'avant-bras d'un sujet. Environ 3 mois 1/2 après, apparurent au point d'inoculation, des nodules qui allèrent en augmentant de taille. Ces lésions n'étaient pas fixes, elles n'étaient pas ulcérées, et les frottis mirent en évidence des leishmanias".

MANSON-BAHR (31), fait la démonstration de ce phénomène dans une région du Kenya où le Kala-Azar règne à l'état endémique, à propos de l'observation d'un sujet chez qui fut découvert une lésion cutanée associée à une adénopathie généralisée, et par ailleurs asymptotique. De nombreuses leishmanias furent retrouvées dans la moelle osseuse, la rate, et les ganglions lymphatiques. Les leucocytes sanguins se chiffraient à 5000/mm³ ; d'où infestation supposée récente. L'auteur suppose que la lésion cutanée représente une réaction au point d'inoculation, réaction à l'injection de leishmanias par le phlébotome.

Ce cas est identique à celui décrit au Soudan par KIRK en 1838 et par PETROV, en OUSBÉKISTAN en 1938 également.

On voit donc que le Kala-Azar, que DESTOMBES définit comme une réticulo-endothéliose viscérale à leishmania donovani, semble débiter par une lésion cutanée primaire, représentant le point d'inoculation. Ce phénomène a été mis en évidence par des observations cliniques, et a reçu un début de confirmation expérimentale grâce à SEN GUPTA et DAS GUPTA. Il convient de signaler que la notion de lésion cutanée

primaire dans le Kalar-Azar n'a rien qui puisse surprendre, à priori: n'est-ce-pas le fait de nombreuses maladies transmissibles de déterminer les lésions de ce type ? Les observations récentes que nous allons citer confirment ces faits.

Nous nous trouvons donc, devant deux ordres de phénomènes : l'existence d'une lésion cutanée primaire du Kala-Azar, et l'intrication des diverses formes d'atteintes à leishmania. La lésion cutanée primaire peut être suivie d'un Kala-Azar, ou comme nous allons le voir dans les observations récentes, constituer la totalité des signes les symptômes cutanés n'ayant été suivis chez les deux malades cités, d'aucun signe d'atteinte viscérale. KIRK estime que ces faits trouvent leur cause dans la multiplicité des espèces de leishmanias : telle espèce déterminant des lésions cutanées pures, telles autres, des lésions cutanées et viscérales, l'atteinte simultanée par plusieurs espèces déterminant une intrication des symptômes et des formes cliniques. Mais, ne peut-on supposer, au contraire, qu'il n'existerait qu'une seule espèce de leishmanias, déterminant au mieux des lésions cutanées papuleuses, au pire un Kala-Azar vrai ! Différences qui s'expliqueraient par le "terrain" atteint. C'est en tous cas ce qui semble avoir lieu dans les cas rapportés par ANDRE, BRUMPT, JACOB et PASSELECQ (1) Peut-être, peut-on voir dans les phénomènes qu'ils rapportent, un cas d'exaltation de la virulence d'un germe après passage sur des "animaux" de même espèce ; mais peut-être le nouveau né représente-t-il simplement qu'un terrain particulièrement sensible aux infections, quand il ne bénéficie pas d'anticorps maternels ?

En poussant à l'extrême la notion de l'importance du terrain on pourrait imaginer que selon l'état de résistance de l'individu, on peut observer

- 1 - une inoculation abortive sans aucune suite, ni locale, ni générale.
- 2 - avec un degré de moindre résistance, le développement d'une lésion locale plus ou moins étendue.
- 3 - enfin, en l'absence d'une "Barrière", du tissu superficiel l'essaimage et l'atteinte viscérale.

Cette hypothèse est sans doute révolutionnaire et ne peut-être actuellement adoptée sans réserves, mais nécessite, cependant, à notre avis d'être étudiée.

c - Observations récentes : Le problème des manifestations cutanées de la leishmaniose viscérale a été illustré au cours de ces dernières années par des observations assez curieuses.

En premier lieu, celles de ANDRE, BRUMPT, JACOB, PASSELECQ (1), qui décrivent un aspect particulier des leishmanioses viscérales.

"Cet article, qui ouvre des vues nouvelles sur le problème des leishmanioses est basé sur deux cas qui ont été étudiés avec le plus grand soin.

"L'un de ces deux cas peut-être qualifié de leishmaniose cutanéoganglionnaire et l'autre de leishmaniose cutanée pure.

"Le premier cas se déclare après un séjour de vacances passé dans l'Espagne du Nord, et le second fut contracté dans le Midi de la France ; tous deux sont attribués à une infestation par leishmania infantum. Une transfusion du sang pris chez le premier des deux malades, détermina chez le receveur une leishmaniose viscérale typique : un Kala-Azar.

"Ce premier malade, un homme âgé de 44 ans était un donneur de sang du groupe O,Rh(-). En 1955, une numération globulaire de son sang montra 4.150.000 G.R./mm³ et 5600 G.B./mm³. Au mois de Novembre 1955, au cours d'un examen général, on découvrit chez ce malade, plusieurs petites papules (14 en tout), de la taille d'une lentille, disséminées sur les avant-bras, l'abdomen, les jambes. Papules rosées, recouvertes d'un épithélium lisse, non douloureux. Le malade les avait attribué à des piqûres de moustiques, survenues au cours de sa tournée de camping, dans le nord de l'Espagne et le Midi de la France. Les lésions situées sur l'avant-bras, d'abord prurigineuses, prirent par la suite une consistance de plus en plus ferme et s'aplatirent, les autres papules, ne se développèrent qu'après le retour du malade à Paris, au mois d'août 1955. En dehors de ces signes, l'état général du malade était excellent, et l'examen minutieux ne découvrit qu'un foyer ganglionnaire dans la région

"carotidienne, formé d'éléments inurés, de la taille d'une noisette. La ponction en retira un liquide pauvre en cellules, où des leishmanias étaient incluses dans les cellules réticulaires et formaient en un point une population d'un million d'individus. Par la suite on fit des prélèvements à partir des papules de l'avant-bras et on y retrouva des leishmanias. Le myélogramme était normal, la ponction sternale négative. Les hématies ne montraient pas de perturbations, mais les leucocytes se chiffraient à 4700/mm³ avec 45°/° de polynucléaires. L'électrophorèse sur papier était normale, sans augmentation des globulines, mais la formal-gelification positive, complète. Par des injections intraveineuses de Glucatime, à raison de 3 g par jours. Les papules disparurent rapidement. Une deuxième série d'injections identique fut entreprise un mois plus tard. En 1956, ce malade subit un nouvel examen, la numération globulaire et la vitesse de sédimentation étaient le formal-gel négatif.

"La deuxième observation citée est celle de Madame D..., qui avait passé ses vacances dans la famille du premier malade. Elle ne présentait aucun trouble, mais un examen systématique, permit de découvrir l'existence de papules sur l'avant-bras gauche, papules semblables à celles décrites plus haut. On retrouva des leishmanias au niveau des lésions de grattage qu'elles avaient occasionné. Par ailleurs le sujet présentait de légers troubles sanguins. En particulier une légère augmentation des globulines. La malade ne fut pas traitée et les papules disparurent spontanément en laissant une cicatrice minime.

"Une troisième observation donne tout son intérêt à cette étude, qui n'aurait pas été possible si le malade n'avait accepté de donner son sang pour permettre de faire une exanguinotransfusion à 2 nouveau-nés, en septembre 1955, 1 mois avant l'apparition des troubles décrits plus haut.

Le premier enfant reçut 250 g de ce sang, Par la suite il fut considéré comme normal et bien portant. Mais, 3 mois après la séance de transfusion, on apprit que le deuxième enfant avait été hospitalisé sur ordre d'un médecin. Au cours de sa première hospitalisation, il présentait une anémie sévère à 3.000.000 GR/mm³, et plusieurs transfusions avaient été nécessaires. Après celles-ci, l'enfant présenta un nouveau symptôme dont l'a se situe en juin 1956. Anémie sévère, fièvre élevée, ballonnement abdominal, avec hépatomégalie et splénomégalie ; la numération globulaire montra : 2 600 000 GR/mm³ et 11 000 GB/mm³ ; des leishmanias furent retrouvées plusieurs fois dans la ponction stérile et dans les étalements de sang. La formol-golification était positive en de ça de 5 minutes et l'électrophorèse sur papier montrait une nette augmentation des globulines ; la vitesse de sédimentation était accélérée. Le Kala-Azar de cet enfant fut traité par des transfusions de 30 cc de sang tous les 2 Jours pendant 1 mois et par des injections de 1,5 g/jour de glucantime pendant 15 jours. On obtint d'excellents résultats.

La question qui se pose immédiatement déclare MANSON-BAHR est : Comment peut-on concilier ces deux séries d'évènements ?

La maladie cutanée décrite peut-être qualifiée de "Leishmaniose cutanéoganglionnaire", maladie qui fut inoculée par transfusion sous forme d'une leishmaniose viscérale.

Il est bien connu que leishmania tropica injecté par voie intraveineuse à la souris, détermine chez cet animal, une affection viscérale. Contre cette interprétation des faits on peut faire la remarque suivante :

Dans le cas présent, l'atteinte ganglionnaire se trouve dans un territoire nettement indépendant des lésions cutanées ; nous savons aussi que la parasitémie chez les porteurs de leishmania tropica n'a pas été démontrée de façon certaine ; d'autre part, on doit se souvenir que certaines régions du Nord de l'Espagne et du Midi de la France ont été reconnues comme des foyers d'infection endémiques à

leishmania infantum, transmises par Phlébotanus perniciosus : dans ces foyers , le "Bouton d'Orient" n'existe pas. Il s'agit donc d'une atteinte à leishmania infantum, et non d'une atteinte à leishmania tropica aux parasitémie.

PETROV en Oubékistan, KIRK au Soudan, MANSON-BAHR au Kenya, ont démontré l'existence d'une lésion primaire du Kala-Azar, analogue à un chancre d'inoculation. Il est possible que ce soit le cas de Madame D.. dont l'éruption cutanée céda spontanément, alors que les lésions dues à leishmania tropica laissent une cicatrice cruentée.

Un cas analogue fut rapporté de Barcelone en 1920 par ROSIQUE CELRIAN et VARGAS PESADO. Il s'agissait d'une jeune fille ayant présenté une lésion leishmanienne de la joue. Un chien inoculé avec la sérosité fut retrouvé 45 jours après porteur de leishmanias dans la rate. La lésion cutanée de la maladie guérit sans cicatrices. Les auteurs estiment que ces lésions minimales suffisent à créer une immunité. Ainsi, il est probable que de nombreux cas similaires ont été rapportés maintenant.

L'observation de SYMMERS (56) que nous résumons, est des plus curieuses. Cet auteur rapporte un cas étonnant, celui d'une femme âgée de 38 ans qui présentait une papule à l'arrière de la vulve ; lésion qui s'étendit et s'ulcéra pendant le mois suivant, tandis qu'une adénopathie satellite grossissait. On diagnostiqua la syphilis et une réaction de Wasserman pratiquée par une manipulation inexpérimentée fut positive. Le test de Kahn pratiqué la première fois était négatif.

La patiente et son mari nièrent avoir eu des rapports sexuels extra-conjugaux et comme le mari ne présentait aucune lésion, il suspecta sa femme et quitta le domicile conjugal. Cependant, on décida une biopsie de la lésion , soit environ 18 mois après les premiers symptômes remarqués par la malade. On trouva une inflammation chronique et des organismes analogues à leishmania donovani.

Le germe avait d'ailleurs été retrouvé par l'examen au microscope à fond noir, et le manipulateur déclara qu'il les avait vus, "...mais n'en avait rien dit, parce qu'on ne l'avait pas requis pour rechercher des tréponèmes".

La malade n'avait jamais quitté la Grande-Bretagne, mais on apprit que son mari avait fait un Kala-Azar dans l'Est africain en 1941, pendant la guerre, et aurait été traité autant que le permettaient les circonstances, quand il fut fait prisonnier.

Par la suite, en 1945, il avait présenté une leishmaniose cutanée post-Kala-Azar typique, qui après traitement avait disparu. Marié en 1953, son épouse développe cette lésion vulvaire en 1955. A ce moment, l'examen du mari montra la présence d'adénopathies généralisés. L'examen de ces ganglions y montra la présence de leishmania donovani. Le mari et la femme réagirent bien au traitement et reprirent la vie commune. L'éruption survenue chez la femme pendant son traitement par la pénicilline fut confondue avec une éruption syphilitique, il s'agissait évidemment d'une réaction à la pénicilline, médicament auquel elle était devenue allergique. Par ailleurs, on a montré que la réaction de Bordet-Wassermann tend à devenir positive en cas de réaction à la pénicilline.

Il a été décrit, depuis, d'autres cas assez semblables à celui décrit par SYMMERS (56), notamment par RANQUE, PICARD, DEPIEDS, ROCHE (42)

Ces auteurs ont rapporté l'observation d'un cas exceptionnel de tumeur leishmanienne du larynx. Ce fait s'est produit chez un homme de 50 ans vivant en Provence. Il avait été traité par des corticoïdes pendant trois ans il avait également souffert d'une dysphonie intermittente.

En Juin 1960, au cours d'une poussée évolutive, une laryngoscopie fut pratiquée, et décela une formation tumorale envahissant les deux cordes vocales. Un prélèvement biopsique, fait à partir d'une petite zone d'ulcération nécrotique, permit de mettre en évidence des leishmanias. A partir de ce matériel quatre HAMSTERS furent infectés par voie intrapéritonéale, et des tubes ensemencés sur milieu N.N.N. L'un des animaux mourut six mois après, et son autopsie montra des leishmanias dans le foie et la rate. L'interrogatoire révéla par la suite, que le fils de ce malade avait fait un Kala-Azar du type infantile, environ sept ans auparavant. Dans l'interprétation donnée à cette curieuse intrication des faits, place fut faite à un parallèle avec le cas rapporté par SYMMERS (56).

Les auteurs de l'article se posent diverses questions sur les relations existant entre leishmania donovani et leishmania tropica, ainsi que sur la durée de leur période d'incubation, sur leur mode de transmission et les effets de la cortisone sur l'évolution des maladies créées par chacun d'eux.

Il est discuté de la possibilité d'une origine commune aux différentes formes du genre leishmania, dont les différents tropismes seraient déterminés par des facteurs écologiques."

Cet article n'est pas la seule relation d'une leishmaniose de type viscéral, réalisant une forme tumorale de siège laryngé : SATI et ALI (45), en font état d'un cas :

" D'aussi loin qu'on puisse le savoir, il s'agit ici du premier cas où l'atteinte primitive du larynx par des leishmanias ait été reconnu. Le malade en question était un mécanicien italien âgé de 55 ans qui se plaignait depuis cinq mois d'un enrouement accompagné d'une toux sèche. Il avait trois ans auparavant fait une poussée fébrile qu'il avait fait traiter comme pour un Kala-Azar

L'examen laryngoscopique, montra les cordes vocales recouvertes de granulations pâles, atteignant les commissures antérieures où elles confluaient en nodules.

Les coupes histologiques du matériel de biopsie, montrèrent un épaissement de l'épithélium stratifié.

De nombreuses leishmanias étaient présentes dans les histiocytes, et il y avait aussi des leishmanias extra-cellulaires par deux séries de PENTOSTAM : dose totale 21 g.

On avait déjà abondamment signalé la présence de lésions cutanéomuqueuses de la région buccale au cours des manifestations tertiaires du Kala-Azar. Mais ici, ce sont les muqueuses du larynx, à l'exclusion de tout autre tissu qui sont atteintes.

Ainsi, on peut interpréter ces lésions comme des lésions cutanées, pour autant qu'elles limitent leur atteinte à des muqueuses formées d'épithélium de type stratifié.

CHU-T-S (10), dans ses travaux décrivant une leishmaniose cutanée post-Kala-Azar chez un chinois de Tien-Sin, ayant fait une poussée fébrile 23 ans auparavant, fait état d'une atteinte laryngée à type d'infiltration et de nodules aplatis. Dans le cas présent, cette atteinte muqueuse n'est pas isolée, et prend place au milieu de lésions assez générales des muqueuses puisque les auteurs citent aussi le rhinopharynx, les bronches, l'oesophage et le rectum. Il faut noter dans son observation que le malade a présenté peu de temps après sa poussée fébrile, première manifestation de la maladie, une lésion cutanée de type érythémateux sur un avant-bras.

Cependant les lésions muqueuses rapportées par CHU sont elles du même type que la tumeur laryngée décrite par SATI et ALI ? Le premier ne semble pas avoir pratiqué de biopsie à partir des lésions muqueuses, mais seulement à partir des lésions cutanées : et son malade présente une atteinte muqueuse multiple, non seulement un épithélium stratifié est atteint, mais aussi des épithéliums cylindriques et cubiques, ce qui de l'avis de SATI et ALI ne pourrait s'intégrer dans le cadre des leishmanioses cutanéo-post-Kala-Azar.

Les auteurs que nous avons cité ont donc montré que les leishmanioses viscérales peuvent quelquefois déterminer des troubles cutanés :

- leishmaniose cutanée post-Kala-Azar, étudiée surtout par les auteurs indiens.
- lésion cutanée primaire de Kala-Azar, travaux anglais, russes et français surtout
- intrication des diverses formes d'atteintes à leishmania et symptomatologie parfois "mixte"

L'interprétation de ces faits n'est pas aisée. KIRK écrit à ce propos : "Il n'existe pas de différences bien tranchées entre leishmanioses cutanées et leishmanioses viscérales certaines ; ces différentes formes peuvent se voir côte-à-côte. Des ulcères cutanés et muqueux compliquent parfois le Kala-Azar et il est difficile de dire en

voyant une ulcération, s'il s'agit d'un bouton d'Orient vrai, ou d'une complication d'un Kala-Azar".

L'auteur voit l'explication de ces faits dans la multiplicité des espèces leishmaniennes. Et, pour la plupart des auteurs, la leishmaniose est en effet multiple.

De nombreuses études ont été entreprises et beaucoup d'auteurs ont cherché à différencier les espèces du genre leishmania.

Certains comme FLOCH, créent des sous-espèces : leishmania tropica brasiliensis, L. tropica mexicana, L. brasiliensis guyamensis, et crée en plus : leishmania brasiliensis péruviana, L. Brasiliensis pifanoi.

Dans un article, KIRK (28), écrit :

La différenciation des espèces est basée sur des particularités cliniques, morphologiques, sérologiques, culturelles. Certains auteurs voient entre leishmania donovani et L. tropica des différences de taille que d'autres ne confirment pas. Mais on peut distinguer : leishmania nilotica, L, péruviana, L. chagasi, par les résultats des infestations expérimentales. Certains auteurs persistent à dire que l'infection à leishmania donovani, laisse une immunité contre L. tropica".

MOHIUDDIN (35), aborde ce sujet dans sa thèse de doctorat.

"Si les recherches entreprises pour différencier les espèces du genre leishmania sont nombreuses, le seul moyen sûr est encore, en fait, la singularité des tableaux cliniques différents". Utilisant douze souches différentes des espèces : L. donovani, L. tropica, L. infantum, L. brasiliensis, L. chagasi, cultivées sur milieu N.N.N., en présence de pénicilline, l'auteur conclut que cette études confirme l'idée généralement acceptée que ces différentes espèces sont morphologiquement indistinguables. Seule l'étude du comportement en culture certaines différences entre L. donovani et L. tropica."

De ces différentes études, il résulte que les soit-disant espèces de leishmanias ne sont pas de vraies espèces au sens biologique du mot".

Cet auteur poursuivra plus tard des recherches dans le même sens.

BENETAZZO et CICCHINI (4) sont moins affirmatifs :

"D'après les tests immunologiques, l'identité des différentes espèces du genre *leishmania* reste à prouver. La distinction entre *leishmania donovani* et *leishmania tropica* est d'un usage courant ainsi que *leishmania brasiliensis*. Une immunité naturelle semble exister dans les régions d'endémie, correspondant à une immunité acquise.

Mais les tests d'agglutination, de précipitation, de déviation du complément et d'anticorps hémolytiques n'ont pas donné satisfaction. Le problème reste entier. Les essais de vaccination n'ont donné des résultats que dans les cas de lésions cutanées."

LATYSHEV et KRYUKOVA (29), abordent le problème sous un angle plus général.

Les auteurs insistent sur le fait que, jusqu'à présent, il n'existe pas de méthode satisfaisante pour différencier les espèces de *leishmanias* (l'article a été publié en 1953) ; les seules différences certaines sont d'ordre clinique. Mais même ces manifestations cliniques sont sujettes à discussion ; aussi MIRZOLIAN en 1941, avait décrit parmi des cas de Kala-Azar, des éruptions cutanées suggérant une infection mixte à *leishmaniose* cutanée et viscérale.

SHAKHOVA en 1943, montre que le bouton d'Orient peut-être compliqué d'atteinte lympharyngitique nodulaire, situées loin de la lésion originelle ; et de telles lésions secondaires ne sont pas dues à une réinfection, comme l'a montré un cas d'inoculation expérimentale à *leishmania tropica*.

Les affinités entre *leishmaniose* cutanée et viscérale apparaissent évidentes, par le fait que l'inoculation à la souris et au Hamster de la souche responsable du bouton d'Orient, variété "humide", détermine une infection généralisée. En 1935, un volontaire fut inoculé au bras avec un extrait de lésion cutanée du type "humide", il se développa une lésion qui guérit en 3 mois, réinoculé en 1943 avec la même souche, non loin de l'ancienne cicatrice, il fit encore une lésion typique, ce qui montre que l'immunité due à la première injection avait disparu.

En 1945, la même personne, inoculée par voie intrapéritonéale, avec une souche de la variété "sèche", souffrit pendant 3 mois de malaise général avec fièvre. Il ne fut pas possible de procéder à une recherche de parasites, mais la formal-gél. réaction était positive, ce qui fit attribuer les symptômes à une infection à *leishmania tropica* ; diagnostic confirmé par les découvertes de *leishmania tropica* dans la moelle osseuse d'un chien inoculé en même temps que l'homme par la même voie, avec la même souche.

Bien que la leishmaniose cutanée ordinaire n'ait pas tendance à se généraliser chez ses hôtes habituels, les auteurs pensent que *leishmania tropica* possède en dehors d'un dermatropisme, un certain degré viscérotropisme qui se révèle seulement dans le cas où le parasite est introduit dans l'organisme par une voie inhabituelle ; par exemple la voie intrapéritonéale.

Les auteurs pensent que les leishmanias parasites de l'homme ont évolué à partir d'une forme *leishmania donovani*, à viscérotropisme majeur, puis *leishmania tropica* où cette propriété est latente, et enfin, *leishmania brasiliensis*, chez qui le viscérotropisme est totalement absent.

Dans une autre série d'expériences, les auteurs mettent en évidence les rapports entre les leishmanias parasites de l'homme et les leishmanias parasites des reptiles.

Certains auteurs, par contre, créent des souches nouvelles au fur et à mesure qu'ils décèlent chez des malades des particularités cliniques et biologiques.

MEDINA et ROMERO (33), par exemple justifient l'identification d'une nouvelle souche de *leishmania*, différente de *leishmania brasiliensis* par les caractères suivants :

- grande abondance dans les lésions
- caractères antigéniques différents.
- négativité des tests cutanée.
- grand pouvoir infectieux pour le hamster.
- absence de réaction aux médications spécifiques

D'où le nom de *leishmania brasiliensis pifanoi*.

III - Y-A-T-IL UNICITE OU PLURALITE ?

On voit donc que le problème qui se pose actuellement est de savoir s'il y a différentes espèces de leishmanias ou au contraire, s'il y a unicité, les différentes formes cliniques de la maladie étant fonction du "Terrain touché".

Si, certains auteurs sont sceptiques sur les moyens de différencier les espèces de leishmanias, la multiplicité de ces espèces est une idée communément admise dans tous les pays et les auteurs expliquent par ce moyen les variétés symptomatologiques des leishmanioses.

Cependant, ce problème a déjà fait l'objet de nombreuses recherches, et le fait encore actuellement. Les auteurs s'efforcent de discuter des caractéristiques permettant de différencier d'une manière sûre, les espèces.

L'analyse de ces caractéristiques permet de les ranger en 2 grands groupes :

1 - les caractères parasitologiques :

- A - Morphologie
- B - caractères culturels
- C - pouvoir pathogène pour l'homme et l'animal
- D - réactions sérologiques

2 - les caractères épidémiologiques :

- A - nature de l'agent Vecteur
- B - nature du réservoir de "Virus" épidémiologie.

A - Caractères morphologiques :

Du point de vue morphologique, toutes les leishmanias se présentent au cours de leur vie parasitaire, donc sous leur forme infestante, comme des corps ovoïdes, de 2 à 6 microns de longueur, contenant un noyau sphérique, un blépharoplaste ou "Kinétoplaste" en forme de batonnet d'où part le rhizoplaste, racine du flagelle. En culture, les leishmanias donnent naissance à des formes flagellées, mobiles, du type "leptomonas".

BRUMPT (7), écrit : "la détermination spécifique des leishmanias est très difficile, ces parasites présentant des caractères identiques du point de vue morphologique, quelque soit l'espèce étudiée, dans les tissus de leurs hôtes, comme dans les cultures." D'autre part signalons que VAUCEL (58), déclare : "Ces parasites, ont, chez l'insecte vecteur, des caractères morphologiques, culturels et biologiques presque identiques et la question non encore résolue est de savoir s'il existe une ou plusieurs espèces de leishmanias".

Cependant, BRUMPT (7), signale que, dans les nodules cutanés de chiens inoculés avec des cultures de leishmania infantum et de leishmania tropica, les parasites retrouvés sont de tailles différentes.

Des études ont été entreprises grâce aux nouvelles techniques, de l'optique classique et de l'optique électronique ; ces études n'ont mis en évidence aucun caractère différentiel.

LOGFREN Ruth (30), étudie le leishmania tropica au microscope à contraste de phase et au microscope électronique.

"Il est évident que l'avènement du microscope à contraste de phase et du microscope électronique a entraîné une évolution des idées sur la structure des protozoaires pathogènes, par rapport aux thèses admises au temps des méthodes classiques".

L'auteur fait état des résultats d'une étude sur les formes culturelles de L. tropica en milieu N.N.N. Pour l'observation au microscope à contraste de phase, on se sert du liquide de condensation ; pour l'observation au microscope électronique, le matériel d'observation fut

tiré de la partie sèche de la pente du milieu, redispersée dans une goutte d'eau distillée. Les particules en suspension furent transférées sur une membrane de collodion pour examen.

Les deux types d'examen confirmèrent la conception d'une structure à noyau central et la présence d'un karyosome central. L'emploi de l'eau distillée entraîna l'autolyse ou l'éclatement de nombreux flagellés, mais ces formes révélèrent certaines caractéristiques jusqu'alors inconnues :

- surface striée du corps microbien
- structure aplatie, laminaire du flagellé, qui présente un aspect de groupe compact de filaments.
- aspect circulaire du blépharoplaste, qui apparaît engainé dans une membrane formant continuité avec l'axonème et corps annulaire.

L'article est illustré de nombreuses microphotographies. Après l'étude des descriptions et des illustrations, on voit que le microscope à contraste de phase et le microscope électronique révèlent d'avantage de détails que la méthode de ROMANOVSKY.

SEN GUPTA, DAS GUPTA et BHATTACHARYA(51), ont étudié au microscope électronique, la forme flagellée de *leishmania donovani*.

"Le stade flagellé de *L. donovani*, a été étudié par des photographies au microscope électronique, en utilisant des frottis exposés aux vapeurs d'acide, fixés par l'alcool méthylique, contrastés par l'argent. Ces préparations montrent de nombreux reliefs au sein des corps flagellés, correspondant au noyau." (Mais il peut s'agir du nucléole, du karyosome, du corps para-basal, du kinétoplasme).

Les préparations ont permis de montrer la continuité entre le rhizoplaste et le flagelle libre. On distingue des opacités correspondant à des dépôts de chromatine.

C. A. HOARE, conclut ainsi : "Le but final de ces recherches n'est pas exposé, mais de l'ensemble de ces notes et de ces illustrations, il apparaît évident que la méthode employée par les auteurs révèle moins de détails que l'examen des frottis traités par l'une quelconque des méthodes de ROMANOVSKY.

Par la suite, c'est surtout à l'étude morphologique de *leishmania donovani*, que se sont attaché la plupart des chercheurs.

SEN GUPTA et BHATTACHARJEE (49) étudient la cytologie de *leishmania donovani*.

"De nouvelles techniques cytochimiques ont été employées pour étudier la cytologie de *leishmania donovani* provenant de frottés de rate et de moelle osseuse de malades, et des coupes histologiques de lésions de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar, et de cultures sur milieu N.N.N. Pour les frottés, le fixateur de Schaudinn a été employé, pour les coupes le fixateur de Zenker, puis traitement par la méthode de Feulgen.

Le noyau des formes *leishmania* et *leptomonas* s'est toujours montré positif à la réaction de Feulgen, avec une apparence vésiculaire et une chromatine périphérique distribuée à la surface de la membrane nucléaire, il comporte, en outre, un karyosome central. Après traitement par la ribonucléase, la chromatine apparaît sous forme de petits points. dont 6 semblent être des chromosomes.

Le kinétoplaste consiste en une vacuole flagellaire, un corps parabasal positif à la réaction de Feulgen ; dans les deux formes, un rhizoplaste et un blépharoplaste. La présence d'acide désoxyribonucléique dans le kinétoplasma indique sa structure d'origine nucléaire, et du fait qu'il contrôle la mobilité de l'organisme, on peut l'appeler "noyau kinétique". La ribonucléase a une action importante sur le cytoplasme des formes *leptomonas* : les granulations basophiles diminuent et disparaissent, il apparaît donc que leur contenu est formé d'acide ribonucléique.

CHANG Patricia, C. H. (8), a également étudié l'ultrastructure de *leishmania donovani*.

L'ultrastructure de *leishmania donovani*, dans sa forme intracellulaire, vue au microscope classique consiste en un noyau et généralement un kinétoplaste en baguette inclus dans un cytoplasme homogène, tandis que la forme extracellulaire ou culturale, possède en plus, un flagelle homogène antérieur. La forme intracellulaire est généralement arrondie ou ovoïde, mesurant 2 à 4 , tandis que la forme extracellulaire mesure 14 à 20 de long sur 1,6 à 3,5 de large.

grâce au grand pouvoir séparateur du microscope électronique, plusieurs auteurs se sont attaqué à l'étude de cette ultrastructure : EMEL, JAKOB et GOLZ (1942), SEN GUPTA (1951), DAS GUPTA (1954), LOG FREN (1956), travaillant sur leishmania tropica. Dans le cas présent, les parasites étudiés sont issus des rates de Hamsters infectés.

a - la forme intracellulaire :

Des illustrations montrent trois séries de coupes des 3 mêmes parasites inclus dans le cytoplasme d'une cellule hôte (cellule de rate de hamster). Ces 3 parasites sont situés à proximité du noyau de cette cellule hôte. On peut voir sur la coupe n°1 par exemple.

Un corps leishmanien avec une membrane cellulaire distincte du cytoplasme de la cellule hôte et la coupe à ce niveau montre les structures cellulaires suivantes :

- un noyau granuleux entouré d'une membrane nucléaire, homogène, avec une vacuole claire près de l'un de ses bords.
Pas d'aspects évidents de nucléole, ni de karyosome.
- un anneau dense à centre évidé, dont la structure est dévoilée sur les coupes 2 et 3, comme étant l'axonème d'un flagelle réduit.
- Trois gouttelettes denses de nature indéterminée, qu'on peut interpréter comme des gouttes lipidiques (des gouttelettes semblables ont été décrites chez trypanosoma cruzi par MEYER et PORTER, qui ont montré que leur contenu peut-être remanié par le Xylène.
- des vacuoles détaillées variables, visibles dans le cytoplasme granuleux. Ces vacuoles sont distribuées au hasard dans toutes la cellule.

Les autres coupes montrent la persistance des structures décrites ci-dessus avec les variations suivantes :

- noyau plus clair, avec une double membrane entourant la nucléoplasme.
- cytoplasme finement granuleux "tacheté", avec, en position

excentrique, un agglomérat plus dense de granules évocant nucléole ou karyosome.

- L'anneau dense à centre clair est toujours présent (axonème), mais il existe un autre noyau, moins dense et granuleux, entourant partiellement l'axonème. Ces structures sont analogues au "Fourneau" décrit chez plusieurs protozoaires flagellés (BROWN) et chez trypanosoma cruzi (PORTER, MEYER).
- les trois gouttelettes denses sont toujours présentes, et dans les mêmes positions relatives au sein du cytoplasme.
- les vacuoles, de taille variées, sont elles aussi présentes et distribuées au hasard.

Une autre coupe montre un développement intéressant de deux structures importantes.

- le noyau possède un nucléole et le nucléosome est finement granuleux, avec des aggrégats nucléoplasmiques linéaires.
- la structure annulaire dense, montre maintenant un corps central L. Ce corps (axonème) est semblable aux filaments internes décrits chez plusieurs espèces ciliés par FAWCETT et PORTER (1954).
- le fourreau avec sa membrane bien individualisée entourant l'axonème est une structure enroulée. (Les variations de taille et d'épaisseur du fourreau peuvent être interprétées comme le montre la figure).
- seules, deux gouttelettes lipidiques sont présentes.

b - la forme extracellulaire

Ce sont deux formes leptomonas coupées selon deux plans différents:

- dans l'une, on trouve un granule basal arrondi qui se rétrécit pour donner naissance au flagelle. Ce flagelle consiste en un axonème tubulaire, envoyant des prolongements à la membrane cellulaire. Un filament central à l'intérieur du flagelle débute à une courte distance du granule basal, et se continue le long de l'axonème. Entourant l'axonème, existe

existe un fourreau lâche enroulé autour, commençant à la base de l'axonème et se continuant sur toute sa longueur. Le cytoplasme est granuleux et il n'y a pas d'apparence de gouttes lipidiques ou de vacuoles ; le noyau n'est pas visible à ce niveau de la coupe.

- dans l'autre coupe (section longitudinale) :
cytoplasme granuleux, granule basal, axonème et fourreau sont présents. Le noyau montre une membrane nucléaire, un nucléole dense et homogène. Le granule est un corps arrondi et l'on voit une bande de courts filaments à l'angle de raccordement (droit) de l'axonème. La signification de cette bande est inconnue. L'axonème et son fourreau sont présents mais seulement au bord de la membrane cellulaire. L'extrémité libre du flagelle est invisible à ce niveau de la coupe.

L'existence du "cell-Wall", (membrane cellulaire), avec striation longitudinale a été décrite par LOGFREN chez *leishmania tropica* en 1954. Des fibres sous pelliculaires, striant la surface du corps de *Trypanosoma cruzi* ont été décrites par MEYER et PORTER (1954), les fibres du Myonème de *leishmania donovani*, remarquées par DAS GUPTA (1954), n'apparaissent pas clairement sur les photographies au microscope électronique illustrant ces articles, probablement parce que la technique employée par ces auteurs était différentes de celle employée ici

PYNE, C. K. et CHAKRABORTY(41), ont étudié au microscope électronique, plus particulièrement, la base du flagelle de *leishmania donovani*.

Le flagelle est composé d'un paquet de dix paires de fibrilles, centrales et périphériques, incluses dans une gaine. Au point de jonction du flagelle et du corps microbien, la gaine et forme une vacuole en tournant la base du flagelle, déterminant la structure connue sous le nom de "granule basal", ou "kinétosome", les fibrilles s'y terminant quelquefois en renflements granulaires.

Ce kinétoplaste est représenté comme un corps allongé avec des

bandes transversales incluses à l'intérieur de sa membrane : l'organite complet mesure 0,3 à 0,7 microns.

La structure de l'appareil basal est ensuite comparée à celle de l'appareil flagellaire d'autres organismes. (Protozoaires et métazoaires).

Avant les auteurs que nous venons de citer, d'autres chercheurs avaient déjà étudié la cytologie de *leishmania donovani*. Leurs recherches qui se situent avant 1953 s'étaient révélées moins fructueuses que les recherches postérieurs

Parmi les auteurs japonais INOKI, S., NAKANISHI, K.; NAKABAYASHI, T.; (24 ; 25), ont étudié *Leishmania donovani*.

Les auteurs décrivent l'aspect de la structure fine du kinétoplaste des mitochondries, et du corps de Golgi, chez des formes *leptomonas*, dans les cultures de *leishmania donovani*, étudiées au microscope électronique, en lames minces, incluses dans le métacrylate.

Le kinétoplaste se montrait raccourci, en croissant et sans connexions visibles avec la base du flagelle, mesurant 600 à 870 sur 120 à 435 microns, inclus dans une membrane fine de 8 à 15, d'épaisseur. Selon son grand axe on pouvait voir une striation dense, formée de granules agglomérés mesurant de 25 à 40 sur 15.

Les mitochondries intracytoplasmiques étaient représentées par des corps de taille variable : 22 à 800 et contenant 5 à 7 "corps cristallins" de 30 à 250. L'appareil de Golgi apparaissait comme un ensemble de vésicules arrondies et de 50 x 50 ou 100 sur 125.

GUHA A., PYNE C.K., et SEN B. B. (19), ont étudié les mitochondries du point de vue cytochimique. Les auteurs étudient les inclusions cytoplasmiques des formes électronique et à contraste de phase, aux différents réactifs. Ils écrivent que le corps parasitaire contient au moins 15 granules, détails variables, les plus petites se trouvant vers l'extrémité antérieure, près du flagelle.

"L'étude de divers réactifs (vert. janus, réactif de Nadi, bleu de toluidine, hématoxyline de Reynaud, etc...), prouve qu'il s'agit bien de mitochondries et qu'elles sont, concluent les auteurs, le siège des réactions cellulaires".

Nous voyons donc, que les nouvelles techniques microscopiques (contraste de phase et microscope électronique), si elles ont permis une exploration fine de la structure des leishmania, n'ont mis en évidence aucun caractère morphologique permettant de différencier les espèces. Il faut signaler que ces travaux sont relativement récents, et que la recherche systématique des caractères morphologiques n'a encore été faite que rarement. C'est pourtant le cas de MOHIUDDIN (35), qui s'y est efforcé.

"En pratique, la différenciation est donnée par les symptômes cliniques des malades atteints. Dans la présente thèse l'auteur apporte les résultats d'études détaillées, ayant pour objet de vérifier la validité des dénominations des différentes espèces du genre leishmania. L'auteur dans ses propres recherches utilise des souches variées de leishmania donovani, L. infantum, L. tropica, L. brasiliensis, L. Chagasi. Ces souches furent cultivées sur milieu N.N.N., choisi comme étant le plus satisfaisant. La pénicilline à la dose 1000U/cc, fut utilisée pour prévenir toute contamination bactérienne des cultures. L'étude de la morphologie des formes flagellées en culture, confirme l'exactitude des vues admettant que les différentes espèces de leishmania sont morphologiquement indifférenciables. Mais une étude statistique de 4 souches (L. donovani, L. chagasi, L. tropica, L. brasiliensis) montre que, bien qu'il y ait chevauchement des différentes mesures, et donc impossibilité de les utiliser comme critère différentiel des espèces, on peut utiliser pour cette différenciation une fonction linéaire des mesures en cause."

En conclusion: On ne peut attendre de l'étude morphologique un moyen permettant de distinguer les espèces de leishmanias.

B - Caractères cultureux

Bien que la culture des leishmanias ait été réalisée depuis longtemps, c'est un problème qui continue à préoccuper les chercheurs. Classiquement le milieu de choix est le milieu N.N.N. à la gélose au sang. La transformation de la forme leishmania en forme flagellée a été réalisée en 1904 par ROGERS qui utilisait une solution de citrate de sodium.

"Leishmania donovani, par exemple, se cultive facilement sur milieu N.N.N. entre 20° et 24° . La multiplication des parasites se fait dans l'eau de condensation, et l'on voit les organismes devenir périformes, leur rhizoblaste s'allonger et repousser à l'extrémité la plus large de l'enveloppe périplastique dont il s'entoure, pour constituer un flagelle. La leishmania a pris la forme leptomona."

MOHIUDDIN (36), a tenté de décrire quelques caractères différentiels chez les formes culturales des leishmanias et il pense en avoir trouvé.

"L'étude du comportement des flagellés en culture révéla quelques différences entre L. Tropica et L. Donovanii.

On pense qu'il y aurait tendance chez les deux espèces à la formation de "bouquets". Mais chez leishmania tropica, ils prendraient souvent la forme de rosettes symétriques, alors que chez L; Donovanii ils formeraient surtout des paquets enchevêtrés".

Cependant l'étude des milieux de culture en général, et des milieux différentiels en particulier, continue à faire l'objet de nombreuses recherches. Ainsi SENEKJI et ZEBOUNI (1942), signalent que plus de 17 jours dans un milieu additionné de bile, alors que les formes flagellées des diverses souches de L. donovani sont rapidement détruites. Ainsi en 1944, JONES, RAKE et HAMRE (26) décrivent : "La culture de leishmanias sur la membrane allantoïque de l'oeuf embryonné".

"Il s'agit de la culture de L. Donovanii, L. tropica et L. brasiliensis sur des oeufs au 6^e et 9^e jour d'inoculation. La température optima se situe entre 23° et 28°, l'une des souches a subi 31 passages successifs. Dans la plupart des cas la croissance des leishmanias se montrait mortelle pour les embryons mais il n'y avait pas d'envahissement des tissus.

La souche de leishmania donovani qui s'était montrée non infestante pour le Hamster, montrait toujours la même absence de pouvoir pathogène après les 31 passages.

TCHERNOMORETZ (57) apporte un élément nouveau.

"Des colonies de formes leishmania ont été obtenus sur liquide de LOCKE additionné d'Agar-Agar et de sérum ; puis des cultures mixtes de formes leishmania et leptomonas sur liquide de tyrode additionné de sérum et d'agar-agar, auquel on a ajouté des fragments de rates de cobaye et de grenouille. (Weiman 1939)".

On peut trouver de nombreuses formes leishmania *L. donovani* dans des cultures de tissus à partir de rates de Hamster contaminés. Nous avons obtenu nous-même des cultures pures de corps arrondis de *L. donovani*, en repiquant des formes flagellées du parasites sur des cultures de rates additionnées de plasma et de sérum de bovidés : les flagellés se sont transformés en forme leishmania en 18 heures, et ont survécu un mois dans les cultures. Des repicages sont possibles à partir des cultures de tissus ne dépassant pas 22 jours d'âge. La transformation des cultures pures de forme flagellées leishmanias et vis-versa ; peut-être obtenue par la méthode de YACOBI.

SHI-LU, CHANG et NEGHERBON (55) se sont efforcés de mettre en évidence des caractères différentiels entre les diverses espèces de leishmania. Ces auteurs déclarent :

"*Leishmania tropica*, *L. brasiliensis* et *trypanosoma cruzi* poussent selon des courbes habituelles aux micro-organismes. Phase lente, suivit d'une phase logarithmique, puis phase stationnaire, puis déclin. La durée de la phase logarithmique est de deux jours pour leishmania tropica, l'optimum étant à 32°5 pour *L. brasiliensis* et *trypanosoma cruzi*, alors que les cultures de *L. donovani* ne sont pas influencées : par la température."

HAWKING (21), réussit la culture de *L. donovani* sur tissus, en employant la rate de Hamster comme phase solide, et le sérum de lapin comme phase liquide.

ANSARI et PHAGUIH, (2) , ont essayé de trouver de nouveaux de culture, plus propices que les anciens, mais ils ne font qu'ajouter des substances nouvelles au milieu N.N.N. classiques : il s'agit de facteurs

de croissance divers. Par la suite ils trouvèrent que les leishmanias poussent très bien après un délai de trois semaines, dans le liquide amniotique, le bouillon de placenta, l'extrait placentaire.

VON BRAND, T. et AGOSIN, M., (59) se sont efforcés de trouver de nouveaux facteurs de croissance.

"Les cultures de *L. tropica* et *T. cruzi* montrant une augmentation de l'activité respiratoire en présence des intermédiaires du cycle de KREBS.

Les analyses directes révèlent une consommation des pyruvates des X-keto-glutamates et des fumarates mais, d'autres substrats disparaissent également, qui correspondent à un excès de consommation d'oxygène.

Les malonates ont montré un grand pouvoir inhibiteur de la respiration endogène chez les deux espèces. Inhibition réalisée par les succinates. On en conclut que les parasites doivent posséder certains processus biochimiques analogues au cycle de KREBS

Un nouveau milieu de culture est décrit par GROSSOWICZ N. et CITRI N. (18)

Il s'agit d'un milieu liquide, où le sang est remplacé par de l'hémine, de la sérumbulmine, et du jus de tomate. Ce milieu est favorable à la croissance des trois souches de *leishmania tropica*.

En conclusion, il paraît difficile de pouvoir attendre de la culture des leishmanias des précisions suffisantes pour distinguer les différentes espèces du genre.

C - Pouvoir pathogène

a - *Leishmania donovani*

a - chez l'homme : agent reconnu du Kala-Azar asiatique et africain, *leishmania donovani* détermine, chez l'homme une maladie dont la symptomatologie est maintenant bien connue ; c'est une affection principalement marquée par une triade symptomatique, qui, en pays

d'endémie doit éveiller l'attention de tous les cliniciens et faire soupçonner un Kala-Azar : fièvre- anémie-splénomégalie constituent cette triade. Quelques variations peuvent se voir selon les régions; ainsi, au Bengal, le maximum de fréquence se situe chez des enfants et des adultes jeunes : de 5 à 25 ans ; en Manchourie, les enfants de 1 à 5 ans, sont les plus atteints.

Le parasite est l'hôte des cellules réticulo-endothéliales : cellules fixes et mobiles endothéliums, vasculaires ou non, macrophages, mononucléaires; mais rares sont les polynucléaires parasités. Le parasitisme s'accompagne d'une réaction cellulaire, surtout histiocytaire et plasmocytaire, du moins au début, infiltrant la plupart des organes.

La splénomégalie, avec des caractères assez particuliers constitue l'un des éléments de la triade symptomatique.

Rapidement et régulièrement extensive, la rate augmente de volume dans tous ses diamètres, gardant sa forme, laissant percevoir son encoch. Elle plonge verticalement dans l'abdomen atteignant la fosse iliaque gauche, puis s'étendant vers la droite. D'abord molle et douce au palper, elle devient progressivement plus dure ; ce durcissement n'est pas dû comme dans certaines rastes palustres, par exemples à une fibrose intraparenchymateuse progressive ; en effet la splénoconcentration à l'adrénaline, si elle est abolie à ce stade reparaît sous l'effet du traitement ; il s'agit plutôt d'un épaississement de la capsule et de péricapsulite. Cette splénomégalie est suivie avec un certain retard, et à un degré bien moindre d'une hypertrophie hépatique. La guérison spontanée étant exceptionnelle, il est possible qu'une fibrose splénique intra-parenchymateuse n'ait pas le temps de se développer.

Le diagnostic de certitude, par examen direct objectivant le parasite entre lame et lamelle, se fera donc par des ponctions biopsies d'organes contenant des tissus d'origine réticulo-endothéliale ; actuellement c'est la ponction de moelle osseuse qui est surtout préconisée, et aussi la ponction ganglionnaire en cas d'adenopathie. Le foie peut être le siège d'une congestion avec cirrhose dans 30°/° des cas.

Les espaces PORTE sont envahis de cellules endothéliales et de mononucléaires parasités. Les cellules de KUPFER et les cellules endothéliales vasculaires et canaliculaires sont également envahies.

Il est à remarquer que cesont en grandes parties des cellules à fonctions qui sont envahies. Il y a donc dans le Kala-Azar, intrication des processus macrophogiques et de processus favorables au parasite ; sous l'influence du traitement on voit des cellules envahies reprendre leur fonction phagocytaire et dévorer leurs parasites

b - chez l'animal De nombrueux animaux sont sensibles à l'injection expérimentale de leishmania donovani, avec des degrés de sensibilité et des réactions diverses, selon les souches, l'animal d'expérience et la voie d'inoculation choisie. D'une façon générale, l'animal d'expérience fait une maladie viscérale généralisée. Les rongeurs constituent le groupe zoologique de choix.

Le spermophile (citillus citillus généralisée) réagit à l'infection par voie intrapéritonéale par une infection généralisée alors qu'il ne réagit pas à une injection cutanée. Le hamster (Cricetus cricetus et C. Triton) sont très sensible au virus chinois.

Certains singes (cercopithécus sabacus) sont très sensibles au virus soudanais.

L'ingestion de rates contaminées de provenance diverse, détermine chez ces singes une infection généralisée ; alors que les chiens nourris de la même façon restent indemnes.

J. CAMINOPETROS signale que le chien atteint de leishmania v viscérale peut développer des lésions ulcéreuses très semblables cliniquement au bouton d'Orient.

b - Leishmania infantum et leishmania chagasi : Ce sont respectivement les agents pathogènes du Kala-Azar méditerranéen ou anémie splénique infantile et du Kala-Azar du nouveau monde.

a - chez l'homme : si aucune différence marquée n'a été mise en évidence entre le Kala-Azar du nouveau monde et le Kala-Azar asia-

tique, on peut trouver des différences entre ce dernier et le kala-azar méditerranéen, bien qu'ils soient semblables dans leurs grandes lignes. Tout d'abord :

1 - l'âge moyen du Kala-azar méditerranéen est plus bas que celui du kala-azar asiatique, tout au moins dans la variété indienne.

Selon Y. ETHES (16) :

2 - la fièvre dans le kala-azar méditerranéen est plus irrégulière d'aspect que dans le kala-azar asiatique, et ne présente pas de périodes d'apyrexie comme dans ce dernier.

3 - la splénomégalie du kala-azar méditerranéen est le plus souvent douloureuse, distendant l'abdomen, elle contraste avec des membres et un thorax très amaigris. Parfois même elle est visible et le diagnostic d'anémie splénique infantile est souvent fait en pays d'endémie dès l'inspection.

4 - des oedèmes de la face et des membres inférieurs se voient souvent dans le kala-azar méditerranéen.

Enfin E. BRUMPT (7) signale que :

5 - les ulcérations coliques souvent rencontrées dans le kala-azar indien et responsables de signes digestifs allant de la diarrhée simple au syndrome dysentérique, ne s'observent jamais dans le kala-azar méditerranéen.

b - chez l'animal : de ce point de vue encore une fois le kala-azar du nouveau monde ne se distingue en rien de particulier du kala-azar asiatique. Mais dans le cas du kala-azar méditerranéen, on peut mettre en évidence quelques particularités.

Le chien est particulièrement sensible à *Leishmania infantum* et l'inoculation au chien de parasites isolés d'un malade humain détermine une maladie identique à la maladie canine naturelle : hyperthermie, torpeur, amaigrissement, parfois il existe des troubles digestifs : vomissements et diarrhées quelquefois hémorragiques, les troubles nerveux sont inconstants, mais les troubles cutanés et oculaires sont très fréquents, le plus souvent l'animal meurt. Il existe chez le chien une

forme chronique où le signe le plus constant est une paresse des membres postérieurs.

Jusqu'à présent on a décrit la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar comme une complication de la leishmaniose Viscérale à leishmania donovani, et en fait cette maladie a été décrite en Asie, Inde et Chine, et aussi bien qu'à un degré moindre au Soudan. Il semblerait donc qu'elle soit particulièrement atteintes à leishmania donovani ; pourtant BRAHMACHARI estime qu'on doit la rencontrer dans tous les pays où sévissent des leishmanioses viscérales, dans les régions du Turkestan où viennent, , coïncider, les foyers de K. A. asiatique et de leishmaniose splénique infantile. MARVASHVILI G. M. (32) a noté des particularités intéressantes de la L. viscérale, sur le plan clinique et épidémiologique.

"Dans cette revue, l'auteur discute des différents types de Leishmaniose viscérales, rencontrées dans divers pays. Les caractéristiques de ces leishmanioses qu'on trouve en dehors de l'Union Soviétique sont bien connues ; mais dans ce pays, certaines de leurs formes présentent un aspect nouveau.

En U. R. S. S. , la leishmaniose viscérale se rencontre en Moyenne Asie, dans le Kazakhstan du sud, et en Transcaucasie. La forme de Moyenne Asie diffère d'un double point de vue : épidémiologique et clinique des autres variétés de la maladie. Ainsi, en Ouzbékistan, elle affecte surtout les enfants vivants dans les villes, et le chien constitue un réservoir de virus. Dans les régions rurales du Tadjikistan, tous les âges sont frappés, le réservoir de virus étant représenté par les chacals. La maladie est donc ici associée à des foyers naturels. Au Kazakhstan, on voit des poussées sporadiques se produire parmi les populations d'enfants.

En Transcaucasie, la situation a été étudiée par l'auteur lui-même en Georgie plus précisément. Ici, la maladie prend une forme sporadique, apparaissant comme des cas isolés, surtout chez les enfants bien que les adultes puissent parfois être atteints ; et ce, aussi bien dans les villes

que dans les campagnes. Ni l'homme ni le chien, ne paraissent jouer un rôle épidémiologique dans l'extension de l'infestation transmise par PHLEBOTOMUS CHINENSIS et PHLEBOTOMUS KANDELAILI, qui se reproduisent dans les habitations humaines et les terriers d'animaux.

L'aspect clinique du Kala-Azar caucasien est lui aussi particulier.

Ainsi la courbe de température revêt une forme ondulante, comme dans les brucelloses. Les parasites sont assez résistants aux traitements par les composés antimoniaux et ne poussent pas en cultures.

En foi de quoi, l'auteur es d'avis que ces parasites représentent une variété locale de leishmania donovani. La distribution de la leishmaniose viscérale en Georgie est représentée sur une carte.

c - Leishmania tropica

a - chez l'homme

C'est l'agent pathogène du bouton d'Orient, dans ces diverses variétés. La description clinique de cette affection est maintenant bien connue. Dans les lésions cutanées, le parasite se trouve à l'intérieur des cellules épithélioïdes, et dans les lymphocytes. Il a été trouvé, très rarement dans le sang circulant à l'intérieur des leucocytes : en particulier par R. O. NEUMAN. La tendance actuelle est de différencier en deux variétés : "MINOR" et "MAJOR", les parasites responsables des variétés "sèche" et "humide" de la maladie.

Les auteurs qui ont étudié ces parasites, signalent que, en Iran, il existe une immunité croisée entre les deux variétés alors qu'au Pakistan cette immunité croisée n'existe pas.

Comme nous l'avons déjà vu plus haut, LATYSHEV et KRYUKOVA (29) pensent que leishmania tropica possède un certain degré de viscéro-tropisme, quand le parasite est introduit dans l'organisme par une voie inhabituelle : Ces auteurs ayant inoculé une souche de la variété "sèche" de leishmania tropica par voie intra-péritonéale à un volontaire, ont observé, chez ce sujet une infection généralisée avec malaise général et fièvre.

Nous reproduisons ici un tableau récapitulatif des caractéristiques principales des deux variétés : "sèche" et "humide" du bouton d'Orient, publié par HOARE (22) en 1944 et reproduit par E. BRUMPT. (7).

Définition	: : Forme sèche s'ulcérant : tardivement	: : forme humide à ulcéra- : tion précoce.
Marche -	: : chronique, papules : sèches persistant plu- : sieurs mois. Durées de : 1 an ou plus.	: : aiguë, lésion humide : s'ulcérant en 5 à 10 : jours, durée de moins : de 6 mois.
Incubation -	: : longue : 2,6 , 12 mois	: : rapide : 1 à 6 semaines
Lymphangite -	: : rare : 10 %	: : fréquente : 70 %
Leishmania -	: : nombreuses	: : assez rares.
virulence chez la souris	: : faible	: : élevée
Distribution	: : surtout dans les villes : (type urbain)	: : surtout dans les régions : désertiques (type rural)
apparition saison- nière	: : pérenne	: : estivo- automnale
réservoir de virus	: : inconnu	: : rongeurs sauvages, en : particulier : gerbille.

b - chez l'animal : de nombreux animaux sont sensibles à leishmania tropica et se prêtent à l'expérimentation. le singe inoculé par voie cutanée reproduit un bouton d'orient (Nicolle 1908). Chez le chien et le chat on obtient les mêmes résultats (Nicolle et Manceaux 1910). L'inoculation intrapéritonéale et cutanée de leishmania tropica au chien n'obtient que des lésions cutanées identiques au bouton d'orient humain, sans injection viscérale. Le spermophile (citillus citillus) fait une injection cutané après infection par cette voie mais ne réagit pas l'injection intrapéritonéale de leishmania tropica.

Mais ANSARI a refait les mêmes expériences sur la souris. "En utilisant des souches de leishmania tropica culti ées sur milieu N.N.N. et inoculées à un lot de 108 souriceaux par voie intra dermique et intrapéritonéale. Sur 8 souris inoculées à la base de la queue, 4 ont fait une réaction locale dont un cas avec réaction viscérale. Sur 22 souris inoculées par voies intrapéritonéale, 17 ont fait une infection généralisée de gravité variable. Mais le résultat le plus constant a été celui de l'injection de 78 souriceaux, par voie intratesticulaire: 67 ont fait une infection généralisée et 6 une infection localisée aux testicules. Dans chaque série de sujets quelques uns étaient réfractaires.

L'inoculation variait de 60 à 90 jours. En règle générale, la souris est tuée dans un délai de 98 à 188 jours. Le lieu d'élection dans le cas des infections viscérales était variable : testicules, poumons, reins, glandes surrénales".

d - Leishmania brasiliensis.

a - chez l'homme : c'est le germe responsable des leishmanioses cutané-muqueuses, ou leishmanioses américaines. Cette maladie peut revêtir différentes formes cliniques et apparaître sous divers aspects, variables en général avec les régions :

- une forme ulcéreuse à point de départ érythémateux, siégeant surtout à la face et aux jambes et aux bras (régions découvertes)
- une forme non ulcéreuse, nodulaire, sous épidermique.
- une forme ulcéra-végétante siégeant surtout au niveau des pieds.

En l'absence de surinfection, qui a lieu dans la majorité des cas les lésions guérissent en laissant des mutilations, surtout importantes à la face. Mais, dans 5 à 20 0/0 des cas, les lésions s'étendent aux muqueuses buccales et pharyngées, et parfois même, au larynx, à l'oesophage, à la trachée. Dans ce cas, le malade dénutri, cachectique, meurt au cours d'une infection intercurrente.

Il existe de nombreuses dénominations de la maladie. ESCOMEL en retient deux principales caractérisées par l'allure clinique des lésions.

UTA = dans les cas où l'extension des lésions aux muqueuses se fait sans solution de continuité.

ESPUNDIA = dans les cas où il y a solution de continuité, entre la lésion cutanée primaire et les lésions muqueuses secondaires. Et dans ces cas, signale VAUCEL, les lésions cutanées sont toujours les premières.

En se basant sur ces particularités cliniques et épidémiologiques, PESSOA, S.B. (39) distingue plusieurs sous espèces de leishmania brasiliensis.

" Il est communément admis que les différentes formes de leishmanioses viscérales qu'on rencontre à travers le monde, sont dues à une seule espèce : leishmania donovani. Cependant les leishmanioses cutanées sont attribuées à deux sous-espèces de leishmania tropica : (L. Tropica minor, responsable de la variété sèche de la maladie. L. Tropica major, responsable de la variété humide). Mais on ne sait que très peu de choses sur les rapports entre les différentes formes de leishmanioses cutanées dans les pays d'Amérique latine". PESSOA (39) décrit les différentes formes de la maladie et propose une nouvelle classification des agents pathogènes, tous étant reconnues comme des sous-espèces de leishmania brasiliensis. Les caractéristiques, sont résumées par l'auteur, dans le tableau suivant :

variété clinique	agent pathogène	E P I D E M I O L O G I E	
		distribution géographique	réservoir de parasite
- Avec contami- nation du mucus nasal 1°- <u>f. Maligne</u> : extensive avec 100% de métas- tases dans la sphère O.R.L. ----- 2°- <u>f. bénigne</u> : "pian bois" ou "forest yaws"	L.brasiliensis brasiliensis (= L.tropica brasi- liensis (Biagi) 1953 ----- L.braziliensis guyanensis (L.tro- pica guyanensis ELOCA 1954)	forêts chaudes et humides d'Amérique du Sud ----- forêts équatoriales de Guyane-Panama- Costa-Rica.	chien (rarement) Paca (cuniculus paca) ----- Rongeurs sauvages (germes : Proe- chimys-Haplomys)
<u>I-sans infection</u> du mucus nasal: 1°- <u>f. bénigne</u> = "ulcères des gommiers" atteintes de l'oreille exter- ne et érythème ----- 2°- "Uta" ulcéra- tion sèche-papu- les-érythèmes rares ----- 3°- f. maligne	L.Braziliensis mexicana (L.Tropica mexi- cana-Biagi 1953) ----- L.Braziliensis peruviana (L.Tropica peruviana VELEZ 1953 ----- L.Braziliensis pifanoi MEDINA et ROMEO 1959	régions forestières Mexique, Honduras, Guatemala ----- régions sèches des Andes occidentales (de 1200 à 3000m Pérou-Bolivie-Equa- teur) ----- forêts équatoriales Vénézuëla et Amazonie	Inconnu Mammifères sauvages ? ----- chien ----- Inconnu

b - chez l'animal : de nombreux animaux sont sensibles.

Certains développent une lésion ulcéreuse au point d'inoculation et c'est le cas de plusieurs rongeurs sauvages : *SCIURUS tridécemlineatus*, *sciurus carolinensis leucotis*, *Tamias striatus lystéri*. D'autres animaux réagissent à l'inoculation du parasite par une atteinte viscérale, et c'est le cas du Hamster (*cricétus*), de la souris blanche et du Cotton-Rat (*Sigmodon Hispidus*) ; fait important : ces lésions sont indistinguables de celles causées par *leishmania donovani*. Nous nous trouvons donc devant un parasite qui selon le sujet réceptif, détermine une maladie cutanée ou viscérale.

Il semble donc que le parasite possède à la fois un dermatropisme et un viscérotropisme, en effet, PACHECO-CERTIN M., CESPEDES FONSECA R. et CALDERON H. (38), ont étudié les lésions hépatiques par ponction-biopsies, chez des malades atteints de leishmaniose cutanéomuqueuse :

"Au cours de l'étude de 173 cas, de leishmaniose cutanée, dans le sud de l'état de Costa-Rica (la plupart étant âgés de 15 ans), 43 % des biopsies hépatiques montrèrent des lésions focales avec présence de leishmanias dans 27,45 % des cas : soient : 11,66 % des cas totaux. Des cultures furent pratiquées à partir des prélèvements afin de prouver qu'il s'agissait bien de leishmanias".

De ce que nous venons de résumer, il ressort que c'est essentiellement le pouvoir pathogène qui permet de différencier les espèces de leishmanias. Certes, il ne faut guère compter sur les inoculations faites à l'animal, bien que, nous venons de le voir, certains rongeurs font preuve de différences dans leur susceptibilité vis-à-vis de chaque espèce de leishmanias. Mais ces variations sont souvent minimes et sujettes à caution.

En fait, le caractère différentiel reste le pouvoir pathogène vis-à-vis de l'espèce humaine : c'est grâce à lui que l'on a acquis la notion de différences existant entre les espèces de leishmanias, encore que certaines formes de passages et certaines formes cliniques exceptionnelles puissent faire poser à nouveau la question de l'unicité des leishmanias.

Dans le cas où cette hypothèse d'unicité serait retenue, on peut, peut-être, se demander avec RANQUE (43), s'il ne s'agit pas d'une unicité fort ancienne, en admettant à une très lointaine origine, une identité des "virus leishmaniens", qui réapparaît dans certains caractères cliniques et biologiques communs.

"Mais la transformation de l'agent parasitaire, par le terrain humain auquel il s'attaque par le réservoir de virus qui entretient la pérennité de l'espèce, par les habitudes biologiques de l'hôte intermédiaire, par les conditions physico-chimiques du milieu auquel il est soumis n'est pas niable.

Cette différenciation aboutit à des variations de comportement extrêmement marquées, surtout sur le plan épidémiologique".

Nous adopterons dans ce cas, les conclusions de l'auteur :

"Il s'agit d'un ensemble d'affections cliniquement et épidémiologiquement fort différentes dues à un "virus" originellement commun, mais dont la longue adaptation aux conditions particulières de vie à abouti à des organismes formant deux groupes nettement individualisés, mais non définitivement compartimentés :

- d'une part les "virus" à tropisme cutané et muqueux, de faible potentiel extensif, à localisation de surface.
- et d'autre part, les "virus" à tropisme profond, de tendance extensive.

C'est à propos de l'étude des phénomènes d'immunité dans les leishmanioses que RANQUE (43) , et ses collaborateurs ont exprimé ces idées. Nous y reviendrons au cours de l'étude suivante, consacrée aux caractères sérologiques et immunologiques.

D -CARACTERES SEROLOGIQUES

De nombreux travaux ont été entrepris, pour mettre au point des tests sérologiques capables de différencier les diverses affections leishmaniennes. Les réactions de fixations du complément, par exemple ont été longuement étudiées.

SEN GUPTA (47), a essayé de créer un test de cet ordre pour Kala-Azar :

"BIER a déjà remarqué que l'antigène de Witebsky-Kligentsein-Kühn (W.K.K. antigen), donnait des réactions de fixation du complément positives dans 70 % ces cas de leishmaniose cutanéomuqueuse. LOWE et GREWAL, rappellent qu'ils obtiennent 17 % des réactions positives dans le Kala-Azar indien. GREWAL, SEN GUPTA et NAPIER, obtiennent des réactions positives dans tous les cas de Kala-Azar, avec des dilutions de 1/100 selon une technique inspirée par GREWAL, LOW et BOSE."

En Août 1945, le même auteur, développe le même sujet en décrivant une modification de sa technique : la dilution de l'antigène et du complément dans du sérum salé à 1/25è.

GHOSH N.N., GHOSH H. et RAY J.C., (17) sont moins catégoriques dans leurs affirmations : "Les auteurs rapportent des résultats très encourageants pour le diagnostic du Kala-Azar, par une réaction de fixation du complément par un antigène préparé de la façon suivante : des cultures de leishmania donovani sont émulsionnées dans le phénol dilué à 25 % dans de l'eau distillée, cette émulsion comparée au tube photométrique n°8 de BROWN est titrée à 80×10^6 flagellée/cc. conservée en fiole à 37° pendant 25 jours, elle est centrifugée après le 25è jour et le liquide surnageant est utilisé comme antigène."

DHARMENDRA, BOSE R. et SEN GUPTA P.C. (14), utilisent comme antigène dans la réaction de fixation du complément pour le diagnostic de Kala-Azar, une préparation dérivée du bacille de KEDROWSKY.

"Il s'agit d'une culture de bacille de KEDROWSKY sur milieu glyciné, filtrée et à l'eau distillée et à l'alcool rectifié. Le résidu est séché au dessiccateur et le restant sec, extrait par l'alcool absolu à 90°."

ROY A.N., BANERJEE G. et BANERJEE B.N. (44), font état de recherches similaires, mais à propos des leishmanioses cutanées.

"On a montré (GHOSH) qu'une réaction de déviation du complément positive peut-être obtenue dans le kala-azar à partir d'antigènes obtenus

dans des cultures de *leishmania donovani* sur milieu de RAY solide. Les recherches ont porté sur le sang de 74 malades atteints de leishmaniose cutané post-Kala-Azar et sur le sang de 44 personnes servant de contrôle (11 personnes atteintes de maladies cutanées diverses, 10 lépreux, 10 porteurs d'une réaction de KAHN (+) et 13 personnes normales).

Parmi les 74 malades porteurs de leishmaniose cutanée post-Kala-Azar, 59 % (soient 44) montrent un test positif. Tous les malades témoins ont des tests négatifs".

NUSSENZWEIG (37), fait état d'une réaction de fixation du complément dans les leishmanioses viscérales, à partir d'un antigène extrait du bacille de KOCH.

"Il s'agit ici d'un kala-azar américain. A partir de B.K. tués par l'acétone on a fabriqué un extrait aqueux. Les réactions sont positives à des taux élevés, avec le sérum de 64 malades atteints de Kala-Azar, dont environ 50 % sont positifs au test de Napier. Cependant la réaction n'est pas spécifique des leishmanioses viscérales et on a noté quelques cas de réactions positives chez des malades atteints de tuberculose et de lèpre, de leishmaniose cutanée et de maladie de Chagas".

Outre les réactions de fixation du complément, des tests d'agglutination par des sérums spécifiques ont été essayés par de nombreux auteurs".

SENEKJIE et LEWIS Ruth (53 et 54), expérimentent avec des sérums de lapins immunisés par des injections de 5 à 10 cc. de cultures tuées de *leishmania brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropica* et *Trypanosoma Cruzy*.

"...Par la suite, les animaux furent immunisés par des injections de formes flagellées vivantes, en culture. Des sérums furent extraits : un antigène pour agglutination sur lame et des antigènes "H" et "O".

Il fut démontré que, en vitro, les organismes homologues étaient agglutinés par les sérums immuns à des taux élevés de dilution et qu'une agglutination plus faible était obtenue avec des organismes

hétérologues.

De tous les formes flagellées en cause, les agglutinatéories O et H étaient présents. Il semble donc possible d'obtenir un diagnostic rapide de leishmaniose viscérale, cutanée, cutané-muqueuse, par des agglutinations sur lame".

Ces auteurs poursuivent leur étude plus loin.

"L'adjonction de sérum immun à 5 % a une action très marquée dans les cas d'atteinte à *L. tropica* et *L. Brasiliensis* ; beaucoup moins dans le cas de *L. donovani* et *Trypanosoma cruzi*. Cependant, dans chaque cas il y avait action sur les formes homologues ; les facteurs en cause se trouvant bien dans le sérum, car des hématies lavées provenant de lapins immunisés n'avaient aucune action sur les cultures. Les facteurs sont thermostables à 57°, mais partiellement détruits à 70°.

Sous l'action des sérums homologues les cultures de flagellés montrèrent :

- 1 - une perte de l'immobilité, puis une tendance à l'agglutination, puis le passage à la forme arrondie, et un accroissement de taille.
- 2 - finalement une hyalinisation des structures internes et la mort.

Il est donc démontré qu'un "complément" n'est pas nécessaire à cette action et que le principe actif est différent d'une alexine".

DA CUNHA (13), a produit une étude générale sur les agglutinations de leishmanias.

"L'auteur a cherché les possibilités d'identification des espèces leishmaniennes par les tests d'agglutination à partir de sérums préparés de lapins immunisés par des injections de cultures parasites. Les espèces employées étaient *L. tropica*, *L. donovani*, *L. brasiliensis*, *L. chagasi*. Parmi les souches de chaque espèce un certain nombre étaient cultivées depuis plusieurs années, alors que d'autres étaient récemment isolées, les résultats généraux sont donnés par une série de tables. La conclusion tirée par l'auteur est la suivante :

Un sérum immunisé contre une souche récemment isolée, mis en présence d'une souche ancienne, détermine une agglutination beaucoup plus faible que le sérum immunisé contre une souche ancienne et mis en présence d'une souche récente.

Il fut démontré par des mesures quantitatives sur des sérums immunisés contre les souches récentes, que ces souches absorbent des quantités d'agglutinines beaucoup plus grandes que les souches anciennes. Les sérums absorbés étaient faits pour agir aussi bien sur les souches anciennes que sur les souches récentes, dans le but de trouver si les souches récentes possèdent une plus grande quantité d'antigène commun ou antigène VI. Les résultats montrèrent que la première hypothèse était la bonne. L'antigène des souches récemment isolées est un antigène commun qui, l'âge des cultures augmentant, est sujet à des modifications dues à la production d'antigènes secondaires non spécifiques de l'espèce.

La conclusion finale est que des espèces différentes de leishmanias ne peuvent pas être différenciées par des tests d'agglutinations"

C. WEYNON , fait des réserves sur les conclusions de l'auteur : "Cette interprétation n'est correcte qu'autant que les souches récentes de toutes les espèces possèdent un antigène commun, mais elle cesse d'être correcte et explicite si l'on voit que l'auteur n'a pas appliqué les méthodes actuellement employées pour l'analyse antigénique des bactéries et virus, (exposition à la chaleur, aux agents chimiques, etc.) l'analyse des possibilités de ces tests doit pouvoir admettre une autre interprétation."

ADIER S. et ADIER Judith (3), étudient les propriétés d'agglutination des différents "stades" des leishmanias.

"Les auteurs fournissent un rapport de leurs observations sur les propriétés d'agglutinations des formes flagellées des différentes espèces de leishmanias.

Un sérum immun de lapin fut préparé contre leishmania tropica et leishmania infantum (souches Israël et Kenya), et contre une espèce de leishmania parasites d'un lézard de l'Est Africain, par des injections

intraveineuses de cultures et aussi dans le cas des parasites de l'homme par des injections de suspensions de corps parasitaires extraits d'animaux infectés.

Le sérum antilézard fut reconnu porteur d'agglutinines agissant contre *L. Infantum* et *L. donovani*, *L. brasiliensis* et *L. tropica* ; les taux de dilution nécessaires à l'agglutination de cette dernière espèce étaient les plus bas, tandis que les taux nécessaires à l'agglutination de la souche Kenya de *L. infantum* étaient les plus élevés.

Par la suite les sérums préparés contre les formes leishmanias nécessitaient des taux de dilution peu élevés pour l'agglutinations des formes flagellées des parasites métacycliques d'anticorps préexistant dans les cellules hôtes.

Cette hypothèse est confirmée par les observations faites sur leishmanias du lézard, donnant naissance à des formes non flagellées sur un milieu titré à 1/10^e de sérum immun spécifique. Si ces organismes qui doivent avoir absorbé des anticorps contenus dans le sérum, sont injectés au lapin neuf après plusieurs lavages, ils déterminent la formation d'un sérum immun ne titrant pas à plus de 1/20^e à 1/50^e ; d'autre part, il est possible que des formes non flagellées soient plus pauvres en antigène agglutinogène que des formes flagellées de même souches.

SHI-LU, CHANG et NEGHERBON, (55), dans leur étude sur les flagellées sanguicoles et en particulier sur les réactions sérologiques spécifiques de leishmania donovani, *L. brasiliensis*, *L. tropica*, trypanosoma cruzi, arrivent aux conclusions suivantes :

"Le sérum étudié donne de bonnes agglutinations avec le germe homologue, mais une agglutination plus faible peut-être mise en évidence avec un germe hétérologue".

Les études ont été faites sur des cobayes immunisés par des injections de germes vivants.

MOHIUDDIN (36), donne les mêmes conclusions que les auteurs précédents.

"Les tests sérologiques ont montré que les sérums antagonistes

agglutinent les formes homologues à des taux élevés de dilutions, alors que les formes hétérologues sont agglutinées à des taux plus bas. De tels résultats montrent l'existence d'un antigène commun à toutes les espèces, et de ce fait l'inutilité des tests sérologiques pour la différenciation des espèces".

C.A. HOARE à propos de l'article de MOHIUDDIN, conclut en disant : "Cet article est l'accent sur un problème important et plein d'intérêts. Il faut espérer que ce travail sera largement diffusé à l'intention de ceux qui s'intéresse à ce sujet".

RANQUE (43) et ses collaborateurs, dans l'article cité plus haut, ont essayé de préciser un certain nombre de points concernant les phénomènes d'immunité au cours de leishmanioses. Ils ont utilisé la réaction de Fixation du Complément, les réactions d'agglutination, les réactions de précipitation et ils ont complété cette étude par celle de l'allergie cutanée.

Il semble que cette dernière étude ait une certaine importance. En effet, l'intradermo réaction à la leishmanine (réaction de Monténégro), lorsqu'elle est lue à la 24^è heure est positive dans 90 à 100 %/° des cas de leishmaniose cutanée. La positivité augmente avec l'ancienneté de la maladie : 70 %/° après un mois, 100 %/° après 6 Mois.

L'allergie cutanée persiste plusieurs années après la guérison clinique, mais on ne peut attendre de cette réaction un moyen de distinguer les différentes leishmanias.

Cependant en ce qui concerne les autres réactions, il faut souligner que certains arguments distinctifs peuvent-être tirés de l'intensité des réactions sérologiques : d'après RANQUE et ses collaborateurs, ce sont les "virus" à tropisme profond qui créent les troubles sérologiques majeurs.

Mais, nous en revenons ici toujours au même problème, car on conçoit que des lésions cutanées isolées provoquées par leishmania donovani ne pourraient être responsables de troubles sérologiques importants et en fin de compte, la sérologie pas plus que la morphologie

ou le culture ne permet de différencier avec certitude les espèces de leishmanias.

II - LES CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES :

Les principales caractéristiques épidémiologiques des leishmanias sont consignés dans le "Précis de parasitologie" de E. BRUMPT (7) qui nous a servi de référence.

Les vecteurs des leishmanioses sont des diptères nématocères de la famille des psychodidés : les Phlébotomes. Sur les 70 espèces dénombrées par BRUMPT, une quinzaine peuvent être dangereuses pour l'homme, et parmi celles-ci, 5 surtout sont importantes. Il convient de signaler sans s'étendre d'avantage sur ce point que les phlébotomes sont capables de transmettre à l'homme outre les leishmanioses :

1 - la fièvre des 3 jours ou fièvre à papatase, maladie aiguë, saisonnière et épidémique due à un virus filtrant.

2 - la Bartonellose

Leishmania donovani : Nous avons vu qu'il s'agissait de l'agent pathogène des leishmanioses viscérales asiatiques et soudanaises.

La répartition géographique nous est connue et nous ne reviendrons pas sur ce point. Le réservoir de virus pose des problèmes : aux Indes où la maladie a été décrite pour la première fois on ignore la nature de l'animal réservoir de virus, et son existence même est discutée. Cependant, bien que les lésions de leishmanioses cutanées post-Kala-Azar et surtout les lésions nodulaires, bourrées de leishmanias constituent un réservoir de parasite idéal, c'est quand même un faible argument en faveur de l'exclusivité d'un réservoir humain. Comme le signale VAUCEL "le réservoir animal, aux Indes, reste à trouver".

Le problème est différent en ce qui concerne le Kala-Azar chinois ; là comme dans le cas de l'anémie splénique, infantile, du littoral méditerranéen, il y a une relation étroite entre la maladie humaine et la maladie canine ; le chien constitue, en Chine, le prin-

cipal réservoir de virus et le nombre des chiens infectés est beaucoup plus grand que celui des hommes.

L'agent vecteur est connu. On a déjà dit (BRUMPT) que le kala-azar n'existe que là où il y a des phlébotomes. Et en effet, on peut considérer que la transmission du kala-azar, par voie transfusionnelle, vénérienne, transplacentaire, ou autres comme dans les cas qui ont été cités plus haut, est exceptionnelle. L'agent vecteur semble indispensable, le parasite effectuant une partie de son cycle chez le moustique.

Les parasites sont ingérés par le phlébotome, au moment de la piqûre. Les leishmanias vont à partir de ce moment, se multiplier dans l'intestin moyen de l'insecte, sous forme leptomonas. Les flagellés vont émigrer à partir du troisième jour vers le pharynx et la cavité buccale : ils mettent environ 4 à 5 jours pour y parvenir. Au cours d'un deuxième repas sanguin, les flagellés atteignent le pharynx mais pas les glandes salivaires. Au moment de la piqûre infestante, il n'y a pas "injection" des parasites dans la plaie comme dans le cas des plasmodiums, mais envahissement par régurgitation de l'insecte. La transmission expérimentale de leishmania donovani par des phlébotomes a été réalisée par SMITH, ADIER et AHMED. Ce mode de transmission est valable pour toutes les leishmanioses humaines. Aux Indes, le principal vecteur est phlébotomus argentipes.

Les animaux sensibles sont, nous l'avons déjà vu, fort nombreux :

- le chien, est à mettre en premier.
- les rongeurs viennent en second. On peut citer :
 - 2 hamsters : cricétus griseus, cricétus triton.
 - le spermophile : Citillus citillus-citillus
 - un campagnol : Microtus microtus des muridés : Mus Wagneri, Mus Rattus.
 - un écureuil : Sciurotamias davidianus.
 - un loir : Glis glis.

- le cotton rat : *Sigmodon hispidus*.
- un mérion : *Meriones shawi*.
- plusieurs singes cynomorphes : *Macacus sinicus* et
Macacus cynomolgus.
- un antropomorphe (pongides) *Hylobates*, hooluck
- accessoirement : *cercopithécus* , *C. Sabaeus*,
Mycticebus congang.

Sa sont également révélés sensibles :

- une roussette : *Pteropus edwardsi*
- des marsupiaux australiens : *Trichosurus vulpécula*
Pseudocheirus laniginosus.

Leishmania infantum : La répartition géographique en est plus localisée que celle de *leishmania donovani*. On trouve le parasite en Asie mineur, Arabie, Syrie, Palestine, Turquie, en Europe, du Sud de la Russie jusqu'aux rives du littoral méditerranéen, En Afrique du Nord, en France on a signalé trois cas dans les Vosges, l'Ardèche, l'Isère. (BRUMPT).

Le réservoir de virus est le chien avant tout. *Leishmania infantum* est un parasite habituel du chien, dans les régions d'endémie.

Les animaux sensibles sont principalement des rongeurs.

- *Cricetus cricetus*, *cricetus auratus*, *cricetus migratorius*.
- *Citellus citellus*
- *Microtus guntheri*
- *Meriones shawi*

En Chine, *Cricetus griseus*, semble jouer le rôle de réservoir de virus d'un Kala-Azar infantile.

- l'écureuil fouisseur : *Xerus gétulus*.

Les principaux vecteurs sont :

Phlébotomus perniciosus, *P. Major*, *P. Papatasi*, à Alger, *P. longicuspis* semble avoir un rôle important dans la transmission de la maladie.

Leishmania chagasi : est l'agent du kala-azar en Amérique tropicale : Paraguay, Argentine, Brésil, Bolivie, Colombie.

Le réservoir de virus est, jusqu'à preuve du contraire, l'homme lui-même, bien que l'infection naturelle ait été mise en évidence chez le chien et le chat.

Les animaux sensibles sont les mêmes que dans le cas de l'anémie splénique infantile, on retiendra de préférence le chien, le Hamster (*Cricetus cricetus*) et le singe (*Macacus rhésus*). Les vecteurs sont dans l'ensemble spécifiquement américains : *phlébotomus intermédius*, *P. longipalpis* et *P. lutzi* ; mais, il faut citer *phlébotomus longicuspis*, existant en Afrique du Nord et dont on a vu le rôle dans la transmission du Kala-Azar méditerranéen.

Leishmania tropica : on a vu que la plupart des auteurs : admettent l'existence de deux souches différentes. La répartition géographique en est vaste : on retrouve ce parasite depuis la Chine, surtout au Yunnan, dans le Nord-ouest de l'Inde, au Punjab, en Syrie, Arménie, Mésopotamie et Perse, en Sicile, Sardaigne, en Crète, en Italie, dans le sud de la France. Dans toute l'Afrique du Nord jusqu'en Egypte, au Soudan égyptien, au Mali, au Cameroun, au Tchad, en Nigéria, Il est à remarquer que le bouton d'Orient sévit dans des régions souvent voisines de celles où l'on rencontre le kala-azar, tant asiatique que méditerranéen ; en effet, si le kala-azar occupe le Bengale et s'étend en décroissant vers l'ouest, le bouton d'Orient commence au Nord-ouest de l'Inde et s'étend ensuite jusqu'à l'occident. En Afrique du Nord, on constate le même fait, et nous avons personnellement rencontré dans le sud de l'Aurès, de nombreux cas de boutons d'Orient, et aucun cas de kala-azar autochtone, alors que le phénomène était absolument inversé au Nord de l'Aurès ; les montagnes semblaient faire une barrière entre les deux affections.

Le réservoir de virus semble différent dans les deux formes sèche et humide de la maladie.

- la forme humide, rurale, admet pour réservoir de virus des mammifères inférieurs : rongeurs sauvages et principalement, la gerbille *Rhombomys Opimus*, ainsi que *Mériones érythrourus* et *M. méridianus* et un souslik : *Spermophilus leptodactylus*.

Les phlébotomes gisent dans les terriers de ces rongeurs sauvages, où ils trouvent un microclimat favorable et constant. Les facteurs climatiques et économiques expliquent la transmission saisonnière de la maladie.

- la forme sèche, urbaine, la transmission est perenne ; ce qui constitue un fait en faveur d'un réservoir animal domestique. Cependant le réservoir de parasite est encore inconnu, bien que des épidémies coexistent avec des épizooties canines.

Les vecteurs sont : en Russie : *phlébotomus papatasie* et *P. caucasicus*. *P. Sergenti* joue également un rôle important. Dans les pays méditerranéens, c'est surtout *phlébotomus perfiliewi* qui assure la transmission et dans les pays de l'ouest africain : *P. Raubaudi*.

Leishmania brasiliensis : nous avons vu que certains auteurs ont récemment fait la distinction de plusieurs sous espèces, selon la forme clinique et la répartition des maladies. Si, autrefois, les agents pathogènes des différentes formes de leishmanioses cutanées américaines, étaient considérées comme des sous espèces de *leishmania tropica*, PESSOA est d'avis qu'il s'agit de *leishmania brasiliensis* dont il distingue 5 sous espèces :

Leishmania braziliensis braziliensis, *L. braziliensis guyanensis*, *L. braziliensis mexicana*, *L. braziliensis peruviana* et *L. braziliensis pifanoi*.

La répartition géographique englobe : le Brésil, l'Argentine le Pérou, la Bolivie, le Paraguay, l'Amérique centrale et les U.S.A. ne sont pas indemnes puisqu'on y a trouvé respectivement 5 et 2 cas certains (VAUCEL). VAUCEL (58), signale qu'en ne trouve la maladie qu'à une altitude inférieure à 2000m, mais PESSOA signale la présence de *leishmania peruviana*, responsable de l'"Uta", jusqu'à 3000m d'altitude.

La nature du réservoir de virus est encore imparfaitement connue. Selon PESSOA, on ignore de quel animal il s'agit, dans le cas de *leishmania mexicana* et *L. pifanoi*. Selon cet auteur, les autres sous-espèces admettent comme animaux réservoirs : le chien, le Paca (*cuniculus paca*) et deux rongeurs du genre *Prochimys* et *Haplomys*.

Les animaux sensibles sont cependant nombreux parmi la forme régionale : on a pu trouver infectés : le tapir (*tapir americanus*), l'agouti (*Dasyprocta aguti*), le paca (*Goelegenis paca*), un autre grand rongeur : *hydrochoerites hydrochoerus*.

Il est probable que le Cabiai doit également être sensible (*Hydrochoerus capybara*).

On peut citer également :

- le hamster, la souris blanche, le cotton-rat, et divers rongeurs : *Citellus tridecemlineatus*. *Sciurus carolinensis leucotis*. *Tamias striatus* lysteri.

L'agent vecteur mis en évidence pour la première fois est le *phlébotomus intermedius*, retrouvé à Rio de Janeiro en 1922 par BEAU-REPAIRE-ARAGAO. Les autres espèces incriminées sont : *phlébotomus migonei*, *P. longipalpis*, *P. davisii*, *P. argentipes*.

La leishmaniose forestière américaine, connaît en dehors des des facteurs climatiques des causes prédisposantes individuelles, les forestiers, bûcherons et gommiers sont particulièrement exposés et dans leur cas elle constitue une véritable maladie professionnelle.

En conclusion, les notions d'épidémiologie que nous venons de décrire restent un des meilleurs moyens avec les signes cliniques de diagnostic des espèces leishmaniennes, encore que de nombreux auteurs, en particulier anglo-saxon, n'acceptent pas la multiplication du nombre des espèces responsables des leishmanioses viscérales.

Nombre d'entre eux estiment que *leishmania donovani* est l'agent responsable du kala-azar asiatique, du kala-azar méditerranéen, (n'acceptant pas *leishmania infantum*) et peut-être même, de la leishmaniose viscérale américaine.

IV - CONCLUSIONS

Dans ce modeste travail qui a été motivé par l'intérêt que nous avons porté à la lecture de certaines observations privilégiées concernant les manifestations cutanées ou muqueuses attribuées à l'agent des meishmanioses viscérales, nous nous sommes efforcé de faire une étude bibliographique aussi complète que possible, de la question des manifestations cutanées du "Kala-Azar".

Cette étude nous a placé, à plusieurs reprises, en présence d'un problème non encore résolu : celui de l'unicité ou de la pluralité des leishmanies.

Si l'existence de manifestations cutanées au cours des leishmanioses viscérales ne prouve pas une unicité des leishmanioses il est certain qu'elle détruit le concept rigide de deux catégories nettement différenciées en leishmanioses cutanées et viscérales.

Nous avons essayé, en étudiant successivement les travaux consacrés à la morphologie, aux caractères culturels, au pouvoir pathogène des leishmanies, de voir si l'on pouvait tirer de ces études des arguments suffisamment précis permettant de distinguer sans erreur possible : *leishmania donovani*, *L. tropica*, *L. chagasi*.

Il ressort de nos lectures, que la majorité des auteurs est d'accord pour admettre que ni la morphologie ni les caractères culturels n'apportent des moyens de diagnostic différentiel certain.

L'étude des réactions sérologiques des leishmanias semble avoir été différemment orientée : il s'agit en effet ici, de mettre au point des méthodes de diagnostics précises dans un but plus immédiatement utilitaire, malheureusement, les recherches en sérologie aboutissent à des méthodes indirectes qui dans la plupart des cas donnent des caractéristiques de groupes et non d'espèces pures ; c'est bien le cas des réactions sérologiques utilisées dans les leishmanioses la réaction et déviation du complément qui a fait l'objet de nombreux travaux, ne peut constituer une méthode de diagnostic des espèces. Les

tests d'agglutination, bien que plus précis, s'ils montrent l'agglutination des souches homologues sont aussi positifs pour des souches hétérologues, bien qu'à des taux de dilution plus bas.

Il en est de même des études immunologiques, qui ne permettent elles non plus, d'apporter une certitude.

En fait, c'est avant le pouvoir pathogène , non pas tant chez l'animal que chez l'homme et les constatations épidémiologiques qui semblent constituer les arguments essentiels d'une discrimination.

Certaines observations cependant, telles celles de ANDRE (1) et de ses collaborateurs : leishmaniose viscérale consécutive à l'inoculation de sang d'un malade porteur de leishmaniose cutanée, celle inverse de SYMMERS (56) : (manifestations muqueuses isolées contractées au contact d'un malade porteur de leishmaniose viscéral latente), permettent de poser le problème de l'unicité de leishmanies.

Les différenciations seraient alors non plus attribuables au parasite lui-même, mais au terrain qu'il frappe.

Nous nous sommes contentés de poser cette question, mais nous ne pouvons jusqu'à présent apporter d'autres conclusions que celles très prudentes proposées par RANQUE (42), qui émet l'hypothèse que les leishmanioses pourraient être un exemple d'affections cliniquement et épidémiologiquement fort différentes, dues à un "virus" originellement commun mais dont la longue adaptation aux conditions particulière de vie, a abouti à des organisme formant deux groupes nettement individualisés, mais non définitivement compartimentés :

D'une part, les "virus" à tropisme cutané et muqueux de faible potentiel extensif, à localisation de surface, responsable de phénomènes allergiques au niveau de la peau.

Et, d'autre part les "virus" à tropisme profond et à tendance plus expansive et créateurs de troubles sérologiques importants.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. L A V I E R

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. B I N E T

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1- ANDRE, BRUMPT, JA COB, PASSELECQ.

Bulletin de la société Médicale des Hopitaux de Paris. 1957-n° 25-26-
Leishmaniose cutanée -leishmaniose cutanéoganglionnaire et kala-
azar transfusionnel".

Tropical Diseases bulletin -Avril 1958-

2 - ANSARI et FAGUTH.

" Un nouveau milieu de culture pour les leishmanias ".

Bulletin Soc. Path. Exot. 1952-Vol. 45 n°1 -

Tropical Diseases Bulletin -Sept. 1952 -

3 -ADLER,S, et ADLER,Judith.

"Les propriétés d'agglutinations des différents "stades" des
leishmanias ".

Bulletin res. coun. of Israël. Mars 1955.v ol. 4 n° 4-

Tropical Diseases Bulletin-Janvier 1956-

4 -BENETTAZO et CICCHINI.

"Aspects immunologiques des leishmanioses".

Arch. Ital. Sci.Méd. Trop.et Parassit . Avril 1952-vol.33 n° 4-

Tropical Diseases Bull. Janvier 1953-

5 - BRAHMACHARI.

Leishmaniose cutanée post-kala-azar".

Indian Journal of Medical research. Octobre 1942-

Tropical diseases Bull. Janvier 1944-

6 - BRAHMACHARI.

"Leishmaniose cutanée de type ulcéreux avec Ichtyose cutanée et
pseudo-arthritis". Journal of trop. Méd. Ethy. Juin 1942;vol.45 n°1

Tropical diseases Bulletin Février 1943-

7- ~~E. BRUPT.~~

-Précis de parasitologie.

8 - CHANG-Patricia, C.H.

L'ultra-structure de leishmania".

J. parasitology-Avril 1956-vol. 42 n° 2-

Tropical Diseases Bull. Septembre 1956-

9- CHEN , Tzu-ta; CHEN , Pang-Mu et li; LEE-SHIH .

"La leishmaniose cutanée post-kala-azar".

Chinese médical. Journal Sept. -Octobre 1953-vol. 71 n° 5

Tropical Diseases Bull. Juin 1954-

10 - CHU, T.S.

" des leishmanioses avec manifestations cutané- muqueuses inhabituelles".

Chinese Médical. Journal. Pékin- Sept. Octobre 1953

vol. 71 n° 5

Tropical Diseases Bull. Juillet 1954-

11 - CHUNG.

"Localisation de la leishmaniose aux ganglions lymphatiques"

Chinese Médical Journal 1942-vol. 61 n° 1.

Tropical Diseases Bull. Mars 1943-

12 - COLE.

" Leishmaniose cutanée dans l'est Africain "

East african Med. Journ. Sept. 1942-vol. 19 n° 6-

Tropical Diseases Bull. Mars 1943-

13- DA CUHNA

"les séro- agglutinations des leishmanias".

Mémoires de l'institut Oswaldo -Cruz 1942-vol. 37 n° 1-

Tropical Diseases Bull. 1946-

14 -DHARMENDRA. BOSE.R.;et SEN GUPTA ,P.C.

"Préparation d'un antigène à partir du bacille de Kedrowsky, pour le test de fixation du complément dans le kala -azar".

Indian J.Méd.res,mai 1946 vol.34 n° 1-

Tropical Diseases bull.février 1947-

15 - DESTOMB ES.

1°) Semaine des hopitaux-archives d'anatomie pathologique Août 1963-n° 3-

2°) Application du concept de "systématisation polaire" aux leishmanioses cutanées ".

Bull. soc.path.exot. Mars-Avril 1960 - vol. 53 n° 2-

Tropical Diseases bull. Janvier 1961.

16- ETHES.Y.

Médecine tropical -VAUC EL.

17- GHOSH.N.N.;GHOSH,H; et RAY,J.C.

-"Notes préliminaires sur la réaction de fixation du complément par un antigène spécifique,pour aider au diagnostic" (du kala-azar)-

Ann. Biochem.and exper. Med.Calcutta

1945- vol.n°4-

Tropical Diseases bull. Décembre 1946-

18- GROSSOWICZ,N; et CITRI,N.

"Culture de leishmania tropica dans des conditions définies"

Harefuah -Jérusalem-septembre 1955-vol.49 n°-6-

Tropical Diseasesbulletin Août 1956-

19 - GUHA,A; PYNE,C.K.; et SEN,B.B.

"Etude cytochimique des mitochondries dans les formes leptomonas de leishmania donovani , agent pathogène du kala-azar".

J. Histochem et cytochem. Mai 1956 vol.4 n°3- Baltimore-

Tropical Diseases bulletin -Avril 1957-

20 - GVOZDENOVIC, M; NIKULINE; ZEC, N; KORIC, D; et MILADINOVIC, Z.

"kala-azar (leishmaniose viscérale) avec lésions cutané-muqueuses

Acta med. Yugoslaviaca-1961-vol.15 n°3-363-70-

Tropical Diseases bulletin-Juin 1961-

21- HAWKING.

"Croissance des protozoaires sur cultures de tissus".

Trans. Roy. soc. trop. Med. et Hyg. Janvier 1948-vol.41 n°4-

Tropical diseases bulletin- Juin 1948-

22 - HOARE, I944-

Précis de parasitologie -E. Brumpt.

23 - HOU, Tsung-Chang; CHUNG, HUEI-LAN, HOLIEN-YN; WENG-HSIN-CHIH.

Chinese Medical Journal-Avril 1959-

24 - INOKI, S; NAKA NISHI, K; NAKABAYASHI, T; et OHNO-

"structure fine de la forme flagelle de leishmania donovani, révélée par le microscope électronique"

Méd. J. Osaka-univ. Mars 1957 vol. 7 n°4-

25 - INOKI, S; NAKA NISHI, K; NAKABAYASHI.

"Etude de leishmania donovani, avec références spéciales au Kinétoplaste, aux mitochondries, et au corps de Golgi, grâce microscope électronique et à la technique des coupes Mineas".

Bilken's-J.Osaka-Décembre 1958-vol.1 n°2-

Tropical Diseases bulletin-Janvier 1961-

26 - JONES, Helen, RAKE, G; et HAMRE, Dorothy.

"Culture de leishmanias sur membrane allantoïque de l'oeuf de poule".

Amer-J. trop.méd. Novembre 1944-vol. 24 n°6-

Tropical diseases bulletin-Juillet 1945-

27 - KIRK.

" Etudes des leishmanioses dans le Soudan-Anglo-Egyptien"
Trans.Roy.soc.trop. Med. et Hyg. Août 1944-vol.38 n°1-
Tropical Diseases bulletin -Mars 1945-

28 - KIRK.

" La différenciation et la nomenclature des leishmaniasés".
Parasitology - Février 1949- n°3 et4-
Tropical diseases bulletin Juillet 1949-

29 - LATYSHEV et KRYUKOVA.

"Rapports génétiques entre les différentes espèces de leishmanias".
Problème of Régional . général et expérimental.
Tropical diseases bulletin Juin 1955-

30- LOGFREN, Ruth .

"La stucture de leishmania tropic, révélée par le microscope à
contraste de phase et le microscope électronique".
J.Bactériology -Novembre 1950-vol. 60 n° 5-
Tropical Diseases bulletin - Mai 1951 -

31 -MANSON. -BAHR.

"Une lésion cutanée primaire de la leishmaniose viscéral"
Nature - Mars 1955 -vol. 175 -
Tropical Diseases bulletin -Juin 1955 -

32 - MARUASVILI,G.

"Différents types de foyers de leishmaniose viscérales"
Med.Parasit,et parasitic. diseases Moscou 1961- vol.30 n° 2-
Tropical Diseases bulletin - Février 1962-

33 - MEDINA et ROMERO.

" Etudes clinique et parasitologique d'une nouvelle souche de
leishmanias"
Archivos venezolanos . de Patol.trop.parasit.
Tropical Diseases bull.Juillet 1961-Med. Juillet 1959-vol.3 n°1-

34 - MIRZOTIAN .

"De la lésion primaire de la leishmaniose viscérale de l'enfant".
Med. Parasit et Parasitic Diseases-Moscou 1944-vol.10 n°1-

35- MOHIUDDIN .

"Recherches sur les relations et la classification actuelle,
des différentes espèces du genre leishmania"
Thesis for Ph. D. (protozoology) university of London.
Tropical Diseases bull. Sept. 1950-

36 - MOHIUDDIN.

1-Etudes sur les relations entre les espèces du genre leishmania"
2-Rapports sérologiques et pathogéniques des différentes espèces"
J. Med. Res. avril 1952-vol.40 n°2-
Tropical Diseases bull. avril 1953-

37 - NUSSENZWEIG.

"Réaction de déviation du complément dans les leishmanioses vis-
cérales à partir d'un antigène extrait du bacille de KOCH"
Technique, sensibilité, spécificité".
Hospital. Rio de Janeiro -Février 1957-vol.51 n°2-

38 -PACHECO- CARTIN, H.; CESPEDES-FONSECAR; et. CALDERON, H.

"Lésions hépatiques dans la leishmaniose cutanée, observée par
biopsie".
Tropical Diseases bull. décembre 1961.

39 -PESSOA, S.B.

"Anquívos de Hig.e. Saude Publica-Mars 1961-vol.26 n° 87
(41 à 50)
Tropical Diseases bull. nov. 1961-

40 - PRATA et PIVA.

"La présence de leishmanias dans la peau apparemment normale
de malades atteints de Kala-Azar"
Hospital-Rio de Janeiro -avril 1956-vol.49 n°4-
Tropical Diseases bull. février 1958-

41 - PYNE ET CHAKRABORTY.

" Etude au microscope électronique de l'aspect basal du flagelle de leishmania donovani".

J. Protozoology-Utica-novembre 1958-vol.5 n°4-

Tropical Diseases bull. Juillet 1959-

42 - RANQUE ,J;PICARD,D;DEPIEDS ,R; ROCHE,R;et RANQU E,M.

"Leshmaniose pharyngée autochtone,à forme pseudo-tumorale.

Note parasitologique et épidémiologique ".

Bulletin acad. Nat.Med. 1962-vol.I46-n°3 et4 -82- 6

-Tropical Diseases bul. août 1962 -

43 - RANQUE ,J;DEPIEDS,R; et NICOLI,R.M.

"Les phénomènes d'immunité dans les leishmanioses".

Pathologie - biologie -1960 -vol. I et 2 -p.99 à 107

44 -ROY,A.N; BANERJEE ,B.N.

"Recherches préliminaires sur la réaction de déviation du complément dans les leishmanioses cutanées.

Ann. Biochem-et Exper-Med. Calcutta- 1955-vol.15 n°2-

Tropical Diseases bull. Janvier 1957-

45 -SATI etALI.

Une lésion de leishmaniose cutanée -post-Kala-azar à type de tumeur laryngée ".

Sudan Méd. J. 1962 vol. I n°I-

Tropical Diseases bul. Octobre 1962.

46 -SEN GUPTA.

"Observations sur la leishmaniose cutanée post-Kala-azar"

Rev. Brasilia- Malariologie-janvier 1956- vol.8 n°I-

Tropical Diseases bull; Mars 1958-

47 - SENG GUPTA,P.C.

"untest de fixation du complément dans le Kala-Azar".

Indian med. gaz. juillet 1943-vol.78 n°7-

Tropical Diseases Bul.Janvier 1944-

48 - SENG GUPTA etBHATTACHARJEE.

" Histopathologie de la leishmaniose cutanée post-Kala-Azar".

J. Trop. Med.et Hyg. mai 1953-vol.56 n°5-

- Tropical Diseases bul. nov.1953-

49 -SENG GUPTA,P,C;BHATTACHARJEE,B;et RAY.

"La cytologie de leishmania donovani".

J . Indian Med. ass. mai 1953-vol. 22 n° 8-

Tropical Diseases bul.janvier 1954-

50 - SEN GUPTA et DAS GUPTA.

"Les lésions cutanées après inoculation de culturesvivantes de leishmania donovani à l'homme ".

Indian Medical . Gazette-janvier 1951 vol.86 n°1 et 6-

Tropical Diseases bul. février 1952-

51 -SENG GUPTA,P,C;DAS GUPTA et BHATTACHARYA .

"Etude au microscope électronique et étude microphotographique de la forme flagellée de leishmania donovani".

Nature-juin 1951-vol.30.

Tropical Diseases bul. janvier 1952-

52- SEN GUPTA,PANJA etBANERJEE.

"un cas inhabituel de leishmaniose cutanée post-kala-Azar".

Indian Med.Gaz. avril 1950 vol.85 n° 4-

Tropical Diseases bul. ma i 1951-

53- SE NEKJIE et LEWIS, Ruth.

" Les diagnostics des leishmanioses par les tests d'agglutination ".

Proc.soc. exper.biol. et Med. octobre 1944 -vol. 57 n° 1-

Tropical Diseases bul. déc. 1945-

54 -SENEKJIE etLEWIS,Ruth.

"Les effets des sangs immus sur certains parasites tissu laires et sanguins".

Proc. soc. exper. biol,et Med. juin 1945-vol. 59 n° 2-

-Tropical Diseases Bull.avril 1946-

55 - SHI -LU - CHANG et NEGHERBON .

" Etudes sur les flagelles " - Etudes sur la croissance de leishman ia donovani, L. Brasiliensis - L. tropica ,et Trypanosoma cruzi , en cultures ".

J. infect. disea ses. Mars et Avril 1947 -vol. 80 n° 2-

Tropical Diseases bul. déc. 1947 -

SHI-LU -CHANG et NECHERBON.

" Etudes sur les hemoflagellés sangunicoles-spécifité des réactions sor ologiques-de L. donovani ,L.brasiliensis L. tropica- et

trypanosoma cruzi -

J. infect. disea ses - nov-décembre - 1947 -vol. 81-

Tropical Diseases bul. Juillet 1948-

56- SYMMERS.

"Leshmanioses acquises par conta gion - un cas de transmission d'infection , par voie générale en Gde -Bretagne"

Lancet-Janvier 1960 -

Tropical Diseases .Bull. Oct. 1960-

57 - TCHERNOMORETZ.

"La culture des tissus de leishmania donovani,L.infantumissus de formes flagellées ".

Harefuah. Jerusalem - Février 1946-vol. 30 n° 4-

Tropical Diseases -bul. juin 1946-

58 -VAUCEL .

Médecine tropicale -

59 - VON BRANDT , et AGOSIN , M.

"L'utilisation des intermédiaires du cycle de KREBS.,
dans la culture de trypanosoma cruz et leishmania tropica ".
J. Infect. dis. novembre et décembre ; 1955 vol. 97 n° 3 -
Tropical Diseases bul. juin 1956 -

60 - WU, CHENG, et CHIEN .

" Quelques conclusions à l'étude du kala -azar en Chine nouvelle ".
Chinese Medical Journal - octobre 1958 - vol. 77 n° 4 -
Tropical Diseases bul. avril 1959 -

